

## **Ekstremofilik Mikroorganizmalar Tarafından Üretilen Bakteriyosinler<sup>1</sup>**

**Gamze Başbülül<sup>2</sup>, H. Halil Bıyık<sup>3</sup>**

### **Özet**

Bakteriyosin olarak tanımlanan maddeler, bakteriler tarafından üretilen, küçük, ısıya dayanıklı peptidlerdir, diğer bakterilere karşı da etkindirler ve üretici bakteri kendi bakteriyosinine karşı spesifik bağışıklık mekanizmasına sahiptir. Bakteriyosinlerin, gıdalarda biyokoruyucu olarak, veteriner tıpta ve insan sağlığında, bitki patojenlerine karşı ve antitümör ajanlar olarak kullanım olanaklarına dair pek çok araştırma yapılmaktadır. Son yıllarda, laktik asit bakterilerinin dışında ekstremofil mikroorganizmaların bakteriyosin üretimlerine dair çalışmalar artış göstermektedir. Bu derlemede ekstrem çevrelerden izole edilen mikroorganizmaların ürettikleri bakteriyosinler ile ilgili veriler özetlenmiştir.

### **Giriş**

Moleküler dünyadaki hızlı gelişmelerin yanısıra enzim biyoteknolojisi ve sanayi alanlarındaki üretim çeşitliliği bilim insanını yeni araştırmalara sürüklemektedir. Mikroorganizmaların, hızlı bir şekilde, çok farklı ekolojik ortamlarda gelişebilmeleri ve çoğalmaları, ayrıca ekstrem şartlara adaptasyonları, bu organizmaların hem yapısal hem de hücresel düzeyde farklı özelliklerinin araştırılması gerektiğini göstermektedir. Doğada çok fazla sayıda ve çeşitte canlılar bulunmasına rağmen, prokaryotlar, biyosferin temel üyelerini oluşturmaktadırlar. Gelişme ve üreme için ideal şartların bulunduğu ekolojik ortamlardan, ekstrem çevrelere kadar, oldukça farklı habitatlarda bulunabilmektedirler. Ayrıca, prokaryotlar, gıda, tekstil endüstrilerinde, ilaç sanayinde kullanılan pek çok metaboliti üretmektedirler.

Prokaryotlar tarafından üretilen ve pek çok alanda kullanım potansiyeli taşıyan ürünlerden bir tanesi de antimikrobiyal peptidlerdir. Aslında, bu tür peptidler; tek hücreli mikroorganizmalardan, böcekler, omurgasızlar, amfibiler, kuşlar, balıklar ve insanları da içeren memeli gruplarına kadar geniş bir yelpazedeki canlılar tarafından sentezlenir (1). Bakteriyosin olarak tanımlanan maddeler, bakteriler tarafından üretilen, küçük, ısıya dayanıklı peptidlerdir, diğer bakterilere karşı etkindirler ve üretici bakteri kendi bakteriyosinine karşı spesifik bağışıklık mekanizmasına sahiptir (2).

---

<sup>1</sup> Bu çalışma 2009 yılında Yard. Doç. Dr. H.Halil BİYİK danışmanlığında Gamze BAŞBÜLBÜL tarafından tamamlanan “Çeşitli Doğal Kaynaklardan İzole Edilen Termofilik Bakterilerin Ürettikleri Bakteriyosinlerin Karakterizasyonu ve Saflaştırılması” konulu doktora tezinden düzenlenmiştir.

<sup>2</sup> Yard. Doç. Dr., <sup>3</sup>Yard. Doç. Dr., Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, AYDIN. Yazışmadan sorumlu yazarın E-Posta adresi: gbasbulbul@adu.edu.tr

Bakteriyal antimikrobiyal peptidlerin, yani bakteriyosinlerin, birçok bakteri tarafından sentezlendiği düşünülmektedir. Klaenhammer 'e göre, tüm bakterilerin %99'u en azından bir bakteriyosin sentezlemektedir ve bunların çoğu henüz tanımlanmamıştır. Bunun nedeni, henüz çok az araştırmacının bunlar için araştırma yapmış olmasıdır (3).

Bakteriyosinlerin aktiviteleri geniş veya dar spektrumlu olabilir, aynı türden veya farklı cinsten bakterileri hedef alabilir (1). Genetik belirleyicileri kromozomal veya plazmid kökenli olabilir. Bazıları gelişmenin erken safhalarında üretilirken bazıları geç dönemlerde sentezlenmektedir (4). Laktik asit bakterileri başta olmak üzere, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Listeria*, *Micrococcus*, *Mycobacteria*, *Sarcina*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* ve *Streptomyces* gibi pek çok cinse ait üyelerin bakteriyosin sentezlediği bulunmuştur (5).

Klaenhammer, Gram pozitif bakteriler tarafından üretilen bakteriyosinleri dört farklı grup altında sınıflandırmıştır. Sınıf I bakteriyosinler, lantibiyotikler olarak da adlandırılırlar ve translasyondan sonra değişikliğe uğrayarak (post-translational modification) aktif hale geçen ve dehidre kısımlar (dehidroalanin, dehidrobutirin), lantionin ve  $\beta$ -metillantionin içeren küçük peptidlerdir. Nisin, bu gruptaki bakteriyosinler arasında en fazla çalışılmış olanıdır ve pek çok patojen ve gıdalarda bozunmaya neden olan bakterilere karşı aktiftir (6,7).

Sınıf II bakteriyosinler ısıya dayanıklı, düşük molekül ağırlığına sahip, membran-aktif peptidlerdir. Sınıf III üyesi bakteriyosinler ise molekül ağırlıkları büyük, ısıya dayanıklı olmayan grubu oluştururken, Sınıf IV grubunda yer alanlar, aktiviteleri için protein olmayan bir kısma (örn: karbohidrat, lipid) gereksinim duyan kompleks bakteriyosinlerdir.

Cotter *et al.* yayınladıkları makalede sınıflandırma sistemi için düzeltme önermişlerdir. Önerilen düzeltilmiş sınıflandırmaya göre, bakteriyosinler başlıca iki farklı kategori altında sınıflandırılmışlardır. Sınıf I lantionin içeren Lantibiyotikler; Sınıf II ise Lantionin içermeyen bakteriyosinlerdir. Önceki sınıflandırma sisteminde Sınıf III olarak bilinen, büyük, ısıya dayanıksız, müreinin hidrolazlar ise "Bakteriyolizinler" olarak ayrıca sınıflandırılmışlardır. Klaenhammer'in sınıflandırmasında IV. Grupta yer alan bakteriyosinler ise aktivite için peptid olmayan bir kısma ihtiyaç duyan bakteriyosinlere ayrılmıştır. Fakat günümüzde, bu tür bir bakteriyosinle ilgili henüz inandırıcı ve kesin bilgiler olmadığı için önerilen yeni sınıflandırmaya dahil edilmemişlerdir (2). Kemperman *et al.* halkasal yapıdaki LAB bakteriyosinlerinin Sınıf V bakteriyosinler olarak gruplandırılmasını; Cotter *et al.*, ise bu grubun da Sınıf II kategorisine dahil olabileceğini önermişlerdir (8,2).

Laktik asit bakterilerinin ürettikleri bakteriyosinler, yapısal özelliklerinin yanı sıra etki mekanizmaları temel alınarak da sınıflandırılabilir. Sınıf I bakteriyosinlerin bazılarının, örneğin nisinin, ikili bir etki mekanizması olduğu gösterilmiştir. Bunlar, peptidoglikan alt ünitelerini taşıyan esas molekül olan Lipid II'ye bağlanabilir. Bu sebeple, sitoplazmadan hücre duvarına peptidoglikan alt üniteleri taşınmaz ve hücre duvarı sentezi doğru şekilde gerçekleşemez bunun sonucunda hücre ölür. Daha önemlisi, bunlar, Lipid II'yi tanıma molekülü olarak kullanarak, membrana yerleşebilir ve membranda por oluşturmaya başlayarak hızlı hücre ölümüne neden olurlar. Laktisin 3147 gibi iki peptidli lantibiyotikler bu tür iki aktiviteye birden sahipken, mersasidin sadece Lipid II'ye bağlanma aktivitesine sahiptir, por oluşturmazlar. Genelde Sınıf II

peptidler amfifilik heliks yapıdadır, bu sayede hedef hücrenin membranına yerleşebilirler, depolarizasyona ve hücre ölümüne neden olurlar. Büyük bakteriyolitik proteinler, örneğin Lizostafin, doğrudan Gram pozitif hedef hücrelerin hücre duvarına etki ederek, hücrelerin parçalanmasına ve ölümüne yol açar (2).

## Bakteriyosinlerin Kullanım Alanları

Bakteriyosinlerin gıdaların biyokorunmasında, terapötik amaçlarla, bitki patojenlerine karşı ve kanser gelişimini önleyici potansiyelleri ile ilgili yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, gıdaların korunmasında bakteriyosinlerin kullanımı pek çok yarar sağlamaktadır (9). Bakteriyosinler, gıdaların raf ömürlerini uzatmaktadır. Sıcaklığın zararlı olacağı şartlar altında ekstra koruma sağlamaktadırlar. Gıda zinciri boyunca, gıda kaynaklı patojenlerin bulaşma riskini azaltmaktadır. Bakteriyosinler sayesinde, gıdaların bozulmasından kaynaklanan ekonomik kayıplar azalmaktadır ve kimyasal koruyucular daha az kullanılmaktadır. Isıl işlem daha az kullanıldığı için, gıdalardaki besleyici maddeler ve vitaminler daha az zarar görür. Ayrıca “yeni” (daha az asidik, daha düşük tuz konsantrasyonuna sahip, yüksek su içerikli) gıdaların pazarlanmasını sağlamaktadırlar.

Üzerinde en çok çalışılmış bakteriyosinlerden biri olan nisin genelde hücre membranını hedef aldığı ve bu maddelere duyarlı bakterilerin sitoplazmik zarlarını parçalayarak, hücrelerin ölümüne neden olduğu bildirilmiştir. FAO/WHO kuruluşu tarafından 1969 yılında nisin gıda katkısı olarak kullanılmasına izin verilmiştir ve dünyada birçok ülkede güvenli ve etkili bir şekilde kullanılmaktadır (10). Ancak, her ne kadar bakteriyosinlere karşı mikroorganizmaların direnç kazanması nadir ise de özellikle *Listeria monocytogenes*’ in nisin ve pediosin gibi geleneksel bakteriyosinlere karşı toleransının arttığı bildirilmiştir (11,12). Bu sebeple, antimikrobiyal aktiviteye sahip yeni bakteriyosinlerin araştırılması ve etki mekanizmalarının açığa çıkarılması oldukça önemli bir alan haline gelmiştir.

LAB bakteriyosinlerinin gıdalardaki kullanım alanları çok yaygın olsa da, lantibiyotiklerin toksik olmaması ve Gram pozitif patojenlere karşı etkin olmaları nedeniyle bunların klinik etkinlikleri de araştırılmaktadır. Bazı lantibiyotikler etki mekanizmaları ve çoklu ilaç direnci gösteren dirençli patojenlere etkili olmaları nedeniyle muhtemel terapötik ajanlar olarak düşünülmektedirler. Geniş spektrumlu lantibiyotikler teorik olarak klinik Gram pozitif insan veya hayvan patojeni olan bakterilere karşı kullanılabilir. Örneğin, iki peptidli bir lantibiyotik olan laktisin 3147 *Staphylococcus aureus* ‘a (metisiline dirençli *S. aureus*’da dahil), enterokoklara (VRE dahil), streptokoklar (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*, *S. uberis*, *S. mutans*), *Clostridium botulinum* ve *Propionibacterium acnes*’e karşı etkilidir (13). Hayvan modelleriyle yapılan, başlangıç in vivo denemelerde, lantibiyotiklerin, *S. pneumoniae* ve MRSA kaynaklı enfeksiyonları, önlemede başarılı olduğu bildirilmiştir (14-16). Nisin ve laktisin 3147, süt endüstrisinde hayvanlar için büyük problem oluşturan, streptokok ve stafilokok kaynaklı mastiti engellemektedirler (17).

Bakteriyosinler özgül bakterisidal özellikleri sayesinde, biyolojik kontrol amaçlı olarak hassas bakterilere karşı kullanılabilirler. Agrosin 84, *Agrobacterium radiobacter* tarafından üretilir ve kök uru hastalığında koruyucu biyolojik kontrolden sorumludur (18).

*Xanthomonas campestris* pv. *glycines* fitopatojenik *Xanthomonas* suşlarına karşı, glisinesin A salgılayarak antibakteriyal aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (19). *Pseudomonas syringae* pv. *ciccaronei* suşu tarafından üretilen bir bakteriyosinin ise zeytinlerde knot hastalığı yapan *P. syringae* subsp. *savastanoi* suşunu inhibe ettiği gözlenmiştir (20).

*Serratia plymthicum* J7 suşunun ürettiği bakteriyosin ile yapılan bir çalışmada fire blight hastalığını oluşturan *E. amylovora*'ya karşı inhibitör aktivite gösterdiği bulunmuştur (21). Bakteriden elde edilen süpernatant, hem sera hem tarla denemelerinde etkili olmuştur. Bakteriyosin saflaştırılarak karakterize edilmiş ve bazı bakteriyofajlarla benzerlik taşıdığı belirtilmiştir.

Bakteriyosin ve bakteriyosin benzeri bileşiklerin bitki hastalıklarını önlemeleri ile ilgili yapılan diğer bir çalışmada ise *Bacillus licheniformis* kullanılmıştır. *B. licheniformis* P40 suşu tarafından üretilen bakteriyosin benzeri bileşiğin patateslerde soft rot hastalığına neden olan *Erwinia carotovora*'yı inhibe ettiği bildirilmiştir. Bakteriyosin benzeri bileşiğin *E. carotovora* hücreleri üzerine (30 µg/mL konsantrasyonda) bakterisidal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir ve transmisyon elektron mikroskopisi sonucunda bakteriyal hücrelerin yüzeylerinin kırıldığı ve plazmoliz sonucu tüm hücrelerin büzüldüğü gözlenmiştir (22).

Kolisinler ve bunların insan tümör hücrelerine karşı sitotoksik etkileri ile ilgili çalışmalar, yaklaşık 30 yıl önce başlamıştır (23). Fuska *et al.* fare lösemi P388 hücrelerinin çoğalmalarının, doza ve zamana bağlı olarak kolisin E3 ile inhibe olduğunu bildirmişlerdir. Bu hücre hattı aynı zamanda kolisin D, E2 ve A ile muamele edildiğinde de canlı hücre sayısı azalmaktadır (24).

Başka bir çalışmada da, kolisin A, E1, E3 ve U'nun 11 insan tümör hücrelerine karşı etkileri araştırılmıştır. Tümör hücre hatları p53 geninde mutasyon içermektedirler ve sonuçlar standart bir insan fibroblast hücre hattıyla karşılaştırılmıştır. Bu denemelerde, kolisin E3 ve U hiçbir hücre hattında etkili olmamıştır. Kolisin A ve E1 tüm hücre hatlarında gelişimi engellemiştir, sadece bir hücre hattında kolisin E1 inhibisyona neden olmamıştır. Kolisin A gelişimi %16-56 arasında azaltmıştır, fakat standart fibroblastları da inhibe etmiştir. Kolisin E1 kolisin A kadar potansiyele sahip değildir, ancak hücrelerde %17-40 oranında gelişimi engellerken, fibroblastlarda sadece %11 oranında etkili olmuştur. Bu sonuçlara göre, kolisinlerin ökaryotik tümör hücrelerine karşı etkilerinin hücreye ve kolisine özgü olduğu anlaşılmaktadır (25).

## **Ekstremofil mikroorganizmalar tarafından üretilen bakteriyosinler**

Günümüze kadar bakteriyosinlerle ilgili olarak yapılan çalışmalarda daha çok gıda kökenli mikroorganizmalar kullanılmıştır. Ancak son yıllarda, ekstrem çevre koşullarında gelişebilen ve ekstremofil olarak adlandırılan mikroorganizmaların bu tür antimikrobiyal peptidler üretilip üretilmediği ve bunların karakterizasyonları ile ilgili çalışmalar artış göstermektedir. Literatürde ilk zamanlarda, termofilik bir bakteri olan *Geobacillus stearothermophilus* (önceki ismiyle *Bacillus stearothermophilus*) suşlarının "thermocin" adı verilen bakteriyosinler ürettiği bildirilmiştir (26). Thermocinlerin sadece termofilik bakteri suşlarına karşı inhibitör etkisi olduğu, mezofilik basil ve kok bakterilerin gelişimini engellemediği belirlenmiştir. Sonraki

yıllarda *Bacillus stearothermophilus* NU-10 suşuyla yapılan çalışmada, suşun ürettiği thermocinin protein ve karbohidrattan oluştuğu ve oldukça termostabil olduğu saptanmıştır, molekül ağırlığı ise 20 000 olarak hesaplanmıştır (27). *Bacillus stearothermophilus* RS93 suşuyla yapılan başka bir çalışmada ise suş tarafından üretilen thermocinin bir öncekiyle benzer şekilde sadece termofilik suşları inhibe ettiği bildirilmiştir. Thermocin 93 olarak adlandırılan bakteriyosinin jel filtrasyonu sonucunda molekül ağırlığı 13 500 olarak hesaplanmıştır (28).

Ekstremofil mikroorganizmalar arasında yer alan termofilik bakteriler, özellikle ısıya dayanıklı pek çok enzimleri ve metabolitlerinden dolayı günümüz için oldukça potansiyel bir kaynaktır. *Thermus* cinsi içerisinde yer alan bakterilerde de bakteriyosin benzeri aktivite belirlenmiştir. *Thermus rubens* bakterisinin diğer *Thermus* türlerine karşı etkili olan bakteriyosin benzeri madde ürettiği bildirilmiştir. İnhibitör maddenin üretiminden sorumlu 64 Mda'luk bir plazmid izole edilmiştir (29).

Yine termofilik bir tür olan *Bacillus thermoleovorans*'a ait iki suşun "termoleovorin" adı verilen bir bakteriyosin ürettikleri ve bu bakteriyosinin *Bacillus thermoleovorans* suşlarının yanı sıra *Salmonella thyphimurium*, *Branhamella catarrhalis* ve *Streptococcus faecalis* gibi bakterilerin gelişimini engellediği bildirilmiştir (30). Termoleovorin-S2 ve termoleovorin-N9'un molekül ağırlıkları sırasıyla 42 ve 36 kDa olarak hesaplanmıştır.

*Bacillus licheniformis*'in termofilik bir suşu ile yapılan çalışmada "basillosin 490" adını verilen yeni bir bakteriyosin elde edilmiştir. Termofilik suşun optimum gelişme sıcaklığı 65 °C'dir ve ürettiği bakteriyosinin hem sentetik ortamda hem de sütte bakterisidal etkisinin olduğu, geniş bir pH aralığında ve 60 °C'ye kadar aktif olduğu bildirilmiştir. Ayrıca basillosin 490'ın *Listeria innocua*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus stearothermophilus* ve *Bacillus smithii* gibi patojen veya gıdalarda bozulmaya neden olan bakterilere karşı etkin bir aktivite spektrumu olduğu belirlenmiştir (31).

Termofilik bakteriler tarafından üretilen bakteriyosinlerle ilgili olarak yapılan diğer bir araştırmada ise 4 farklı *Geobacillus stearothermophilus* suşu kullanılmıştır. Suşlar tarafından üretilen bakteriyosin benzeri bileşiklerin yakın akraba *Geobacillus* suşları dışında *Bacillus cereus* DSM 12001 ve *Staphylococcus haemolyticus* P903 suşlarını da inhibe ettiği gözlenmiştir. Bakteriyosinlerin molekül ağırlıkları yaklaşık 6.5-7.0 kDa olarak hesaplanmıştır (32).

Termofilik bakteriler dışında, soğuğa adapte olmuş mikroorganizmaların da yeni antimikrobiyal maddeler için kaynak olabileceği ve bunların ürettikleri bakteriyosinlerin dondurulmuş gıdalarda kullanılabileceği bildirilmiştir. Toprak örneklerinden izole edilen psikrotolerant organizmalarla yapılan çalışmada, izolatların çoğunun filogenetik olarak *Serratia proteamaculans* ile, psikrofilik izolat 8H1'in ise *Pseudomonas* sp. ile yakın akraba olduğu saptanmıştır. Üretilen antimikrobiyaller Gram pozitif ve Gram negatif pek çok patojene karşı etkili bulunmuştur ve molekül ağırlıkları 2000 Da'dan küçük olduğu için mikrosinleri andırmaktadırlar (33).

Sulfobisinler ise başka bir ekstrem termofil cins olan ve arkea içerisinde yer alan *Sulfolobus* cinsi tarafından üretilmektedir. *Sulfolobus islandicus* bakterisinin ürettiği protein yapıdaki toksinlerin, aynı türe ait, *Sulfolobus solfataricus* P1 ve *Sulfolobus shibatae* B12 suşlarına karşı öldürücü etkisi saptanmıştır (34).

Araştırmacılar, sulfolobicinin protein yapıda olması, bakterileri öldürme tarzı ve dar spektrumu açısından bakteriyosinlere benzediğini, ancak bazı özelliklerinin bakteriyosinlerden farklı olduğunu belirtmişlerdir. Sulfolobicinlerin pek çok bakteriyosinin tersine, sıvı ortamda üretici hücreden çözünebilir formda salınmadığını, hücre membranı ya da S-tabaka kaplı membran veziküllerine bağlı kaldığını göstermişlerdir. HEN2/2 suşu tarafından üretilen bakteriyosinin molekül ağırlığı 20 kDa olarak hesaplanmıştır.

Arkea domaini içerisinde yer alan *Halobacteriaceae* familyası aşırı tuzcul üyeleri kapsamaktadır ve Halobacteria da denilen bu mikroorganizmalar diğer halobakterilerin gelişimini engelleyen bakteriyosinler üretmektedirler (35). Arkeal protein antibiyotiklere “arkeosin” de denilmektedir ve aşırı tuzcul mikroorganizmalar tarafından üretilen halosinler, çubuk şekilli haloarkeanın neredeyse evrensel ortak özelliğidir.

Mikrohalosinler 3.6 kDa büyüklüğünde peptidler iken, bazı halosinler 35 kDa’luk büyük proteinlerdir. Mikrohalosinler çok çeşitli haloarkeal cinslerin yanı sıra *Sulfolobus* cinsinin üyelerinin de gelişimini engellemekte veya onları öldürmektedir (36).

Halosinlerle ilgili çalışmaların ilki Rodriguez-Valera et al. tarafından yayınlanmıştır. Halocin H4 adı verilen bileşiğin yüksek molekül ağırlığına sahip olduğunu, ısı, düşük tuz konsantrasyonu veya proteaz muamelesi sonucu aktivitesinde kayıp gözlendiğini bildirmişlerdir (37). Günümüze kadar pek çok halobakteri suşlarının ürettikleri halosinlerle ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (38- 43).

Ülkemizde, gıdalardan izole edilen veya laktik asit bakterilerine dahil olan bakterilerin ürettiği bakteriyosinlerle ilgili yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (44-50). Termofilik bakterilerin ürettikleri bakteriyosinlerle ilgili ülkemizde yapılmış ilk çalışma, Yard. Doç. Dr. H. Halil BIYIK danışmanlığında yürütülmüş olan, Dr. Gamze Başbülbul’ün “Çeşitli Doğal Kaynaklardan İzole Edilen Termofilik Bakterilerin Ürettikleri Bakteriyosinlerin Karakterizasyonu ve Saflaştırılması” başlıklı doktora tezidir. Araştırma kapsamında, Ege Bölgesi’ndeki farklı sıcak su kaynakları ve toprak örneklerinden izole edilen termofilik bakteriler kullanılmıştır. Termofilik bakteriler, antibakteriyal madde üretimi açısından taranmış ve sonuçta *Geobacillus toebii* türüne ait iki izolat daha ileri çalışmalar için denenmiştir.

Sonuç olarak, özellikle gıda sektöründe biyokoruma amaçlı olarak bakteriyosinlerin kullanım tercih edilmektedir ve günümüzde lisanslı olarak kullanılan tek bakteriyosin nisindir. Farklı bakteriyal izolatların özellikle ekstremofil mikroorganizmaların bakteriyosin üretim koşullarının araştırılması, endüstriyel anlamda kullanışlı bir potansiyel oluşturacaktır.

## **Teşekkür**

“Çeşitli Doğal Kaynaklardan İzole Edilen Termofilik Bakterilerin Ürettikleri Bakteriyosinlerin Karakterizasyonu ve Saflaştırılması” başlıklı doktora tezi ADÜ-BAP 6009 ve TÜBİTAK 106T581 no.lu projeler ile desteklenmiştir.

## Kaynaklar

1. Jenssen, H., Hamil, P., Hancock, R.E.W. 2006. Peptide antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev*, 19 (3): 491-511.
2. Cotter, P.D., Hill, C., Ross, R.P. 2005. Bacteriocins: developing innate immunity for food. *Nature Reviews, Microbiology*, 3: 777-788.
3. Klaenhammer T.R., 1988. Bacteriocins of lactic acid bacteria, *Biochimie* 70, 337-349.
4. Mishra, C., Lambert, J. 1996. Production of anti-microbial substances by probiotics, *Asia Pasific Journal of Clinical Nutrition*, 5 (1): 20-24.
5. Tagg, J.R., Dajani, A.S., Wannamaker, W.L. 1976. Bacteriocins of Gram-Positive Bacteria. *Bacteriol Rev* 40 (3): 722-756.
6. Klaenhammer, T.R. 1993. Genetics of bacteriocins produced by lactic acid bacteria. *FEMS Microbiol Rev*, 12 (1-3): 39-86.
7. Deraz, S.F., Karlssoni E.N., Hedst rm, M, Andersson, M.M., Mattiasson, B. 2005. Purification and characterization of acidocin D20079, a bacteriocin produced by *Lactobacillus acidophilus* DSM 20079. *J Biotechnol* 117: 343-354
8. Kemperman, R., Kuipers, A., Karsens, H, Nauta, A., Kuipers, O., Kok, J. 2003. Identification and characterization of two novel clostridial bacteriocins, circularin A, and closticin 574. *Appl Environ Microbiol* 69 (3): 1589-1597.
9. Cleveland, J., Montville, T.J., Nes, I.F., Chikindas, M.L. 2001. Bacteriocins: safe, natural antimicrobials for food preservation. *International J Food Microbiol* 71 (1): 1-20
10.  nl t rk, A., Turantaş, F. 1999. Gıda Mikrobiyolojisi. Mengi Tan Basımevi, 73-74,
11. Rasch, M., Knochel, S. 1998. Variations in tolerance of *Listeria monocytogenes* to nisin, pediocin PA-1 and bavaricin A. *Lett Appl Microbiol* 27 (5): 275-278.
12. Van Schaik, W., Gahan, C.G.M., Hill, C. 1999. Acid-adapted *Listeria monocytogenes* displays enhanced tolerance against the lantibiotics nisin and lactacin 3147. *J Food Protec* 62 (5): 536-539.
13. Galvin, M., Hill, C., Ross, R. P. 1999. Lactacin 3147 displays activity in buffer against gram positive bacterial pathogens which appear insensitive in standard plate assays. *Lett Appl Microbiol* 28 (5): 355–358.
14. Niu, W. W., Neu, H. C. 1991. Activity of mersacidin, a novel peptide, compared with that of vancomycin, teicoplanin, and daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 35 (5): 998–1000.
15. Goldstein, B. P., Wei, J., Greenberg, K., Novick, R. 1998. Activity of nisin against *Streptococcus pneumoniae*, *in vitro*, and in a mouse infection model. *J Antimicrob Chemother* 42 (2): 277–278.
16. Kruszewska, D., Sahl, H.G., Bierbaum, G., Pag, U., Hynes, S.O., Ljungh, A.S. 2004. Mersacidin eradicates methicillinresistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a mouse rhinitis model. *J Antimicrob Chemother* 54 (3): 648–653
17. Ryan, M. P., Flynn, J., Hill, C., Ross, R. P., Meaney, W. J. 1999. The natural food grade inhibitor, lactacin 3147, reduced the incidence of mastitis after experimental challenge with *Streptococcus dysgalactiae* in nonlactating dairy cows. *J Dairy Sci* 82 (10): 2625–2631.
18. Kerr, A., Tate, M.E. 1984. Agrocins and the biological control of crown gall. *Microbiol Sci* 1:1-4.
19. Heu, S., Oh, J., Kang, Y., Ryu, S., Cho, K., Cho, Y., Cho, M. 2001. Gly gene cloning and expression and purification of glycinecin A, a bacteriocin produced by *Xanthomonas campestris* pv. *Glycines* 8ra. *Appl Environ Microbiol* 67 (9): 4105-4110.

20. Lavermicocca, P., Lonigro, S.L., Valerio, F., Evidente, A, Aisconti, A. 2002. Reduction of olive knot disease by a bacteriocin from *Pseudomonas syringae* pv. Ciccaronei. *Appl Environ Microbiol* 68 (3): 1403-1407.
21. Jabrane, A., Sabri, A., Compere, P., Jacques, P., Vandenberghe, I., Beeumen, J., Thonart, P. 2002. Characterization of Serracin P, phage tail-like bacteriocin, and its activity against *Erwinia amylovora*, the fire blight pathogen. *Appl Environ Microbiol* 68 (11): 5704-5710.
22. Cladera-Oliviera F., Caron, G.R., Brandelli, A., 2004. Bacteriocin-like substance production by *Bacillus licheniformis* strain P40. *Lett Appl Microbiol* 38: 251-256
23. Smarda J., Obdrzalek, V. 1977. The lethal effect of colicin E3 on HeLa cells in tissue cultures. *IRCS J Med Sci* 5: 524.
24. Fuska, J., Fuskova, A., Smarda, J., Mach, J. 1978. Effect of colicin E3 on leukemia cells p388 in vitro. *Experientia* 35 (3): 406-407.
25. Chumchalova, J., Smarda, J. 2003. Human tumor cells are selectively inhibited by colicins. *Folia Microbiol.* 48 (1): 111-115.
26. Shafia, F. 1966. Thermocins of *Bacillus stearothermophilus*. *Journal of Bacteriology* 92 (2): 524-525.
27. Yule R, Barridge B.D. 1976. Isolation and characterization of a bacteriocin produced by *Bacillus stearothermophilus* strain NU-10. *Can J Microbiol* 22 (12):1743-50.
28. Sharp, R.J., Bingham, A.H.A., Comer, M.J. 1979. Partial Characterization of a Bacteriocin (Thermocin) from *Bacillus stearothermophilus* RS93. *J Gen Microbiol* 111: 449-451
29. Becker, R.J., Becker, D.A., Starzyk, M.J. 1986. Bacteriocin like activity within the Genus *Thermus*. *Applied and Environmental Microbiology* 52 (5): 1203-1205.
30. Novotny, J.F., Perry, J.J. 1992. Characterization of bacteriocins from two strains of *Bacillus thermoleovorans*, a thermophilic hydrocarbon-utilizing species. *Applied and Environmental Microbiology* 58 (8): 2393-2396.
31. Martirani, L., Varcamonti, M., Naclerio, G., Felice, M.D. 2002. Purification and partial characterization of bacillocin 490, a novel bacteriocin produced by a thermophilic strain of *Bacillus licheniformis*. *Microbial cell factories* 1 (1): 1-5
32. Pokusaeva K, Kuisiene N, Jasinskyte D, Rutiene K, Saleikiene J, Chitavichius D. 2009. Novel bacteriocins produced by *Geobacillus stearothermophilus*. *Cent Eur J Biol* , 196-203
33. Sa´nchez, L.A., Go´mez, F.F., Delgado, O.D. 2009. Cold-adapted microorganisms as a source of new antimicrobials. *Extremophiles* 13: 111-120
34. Prangishvili, D., Holz, I., Stieger, E., Nickell, S., Kristjansson, J.K., Zillig, W. 2000. Sulfolobocins, specific proteinaceous toxins produced by strains of the extremely thermophilic archaeal genus *Sulfolobus*. *Journal of Bacteriology*, 182 (10): 2985-2988.
35. Kis-Papo, T., Oren, A. 2000. Halocins: are they involved in the competition between halobacteria in saltern ponds? *Extremophiles* 4: 35-41
36. O'Connor E.M., Shand, R.F. 2002. Halocins and sulfolobocins: The emerging story of archaeal protein and peptide antibiotics. *J Ind Microbiol Biotech* 28: 23-31
37. Rodriguez-Valera, F., Juez, G., Kushner, D.J. 1982. Halocins: salt-dependent bacteriocins produced by extremely halophilic rods. *Can J Microbiol* 28:151-154
38. Meseguer, I., Rodriguez-Valera, F. 1986 Effect of halocin H4 on cells of *Halobacterium halobium*. *J Gen Microbiol* 132:3061-3068



39. Platas, G., Meseguer, I., Amils, R. 1996. Optimization of the production of a bacteriocin from *Haloferax mediterranei* Xia3. *Microbiologia* 12:75–84
40. Price, L.B., Shand, R.F. 2000. Halocin S8: a 36-amino-acid microhalocin from the haloarchaeal strain S8a. *J Bacteriol* 182:4951–4958
41. Haseltine, C., Hill, T., Montalvo-Rodriguez, R., Kemper, S.K., Shand, R.F., Blum, P. 2001. Secreted euryarchaeal microhalocins kill hyperthermophilic crenarchaea. *J Bacteriol* 183:287–291
42. Li, Y., Xiang, H., Liu, J., Zhou, M., Tan, H. 2003. Purification and biological characterization of halocin C8, a novel peptide antibiotic from *Halobacterium* strain AS7092. *Extremophiles* 7:401–407
43. Enache, M., Itoh, T., Kamekura, M., Popescu, G., Dumitru, L. 2009. Halophilic archaea isolated from man-made young (200 years) salt lakes in Slănic, Prahova, Romania. *Cent Eur J Biol* 3 (4): 388-395
44. Çon, A.H., Gökalp, H.Y., Kaya, M. 2001. Antagonistic effect on *Listeria monocytogenes* and *L. innocua* of a bacteriocin-like metabolite produced by lactic acid bacteria isolated from sucuk. *Meat Science* 59: 437-441
45. Akçelik, O., Tükel, Ç., Özcengiz, G., Akçelik, M. 2006. Characterization of bacteriocins from two *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* isolates. *Mol. Nutr. Food Res* 50: 306 – 313
46. Aslım, B., Yüksekdağ, Z.N., Sarıkaya, E., Beyatlı, Y. 2005. Determination of the bacteriocin-like substances produced by some lactic acid bacteria isolated from Turkish dairy products. *LWT* 38: 691-694
47. Yurdugül, S., Bozoğlu, F. 2008. Effects of a bacteriocin-like substance produced by *Leuconostoc mesenteroides* subsp. *cremoris* on spoilage strain *Lactobacillus fructivorans* and various pathogens. *Int J Food Sci* 43: 76-81
48. Osmanağaoğlu, Ö., Gündüz, U., Beyatlı, Y., Çökmüş, C. 1998. Purification and Characterization of Pediocin F, A Bacteriocin Produced By *Pediococcus acidilactici* F. *Turkish J Biol* 22: 217-228
49. Çon, A.H., Gökalp, H.Y. 2000. Production of bacteriocin-like metabolites by lactic acid cultures isolated from sucuk samples. *Meat Science* 55: 89-96
50. Osmanağaoğlu, Ö. 2007. Detection and characterization of Leucocin OZ, a new *anti-listerial* bacteriocin produced by *Leuconostoc carnosum* with a broad spectrum of activity. *Food Control* 18: 118-123