



Review Paper

The Role of Bacteriocins in the Food Industry, Safety, Shelf Life, and Biological Activities

Shiva Ahmadishoar*

Department of Microbiology, Male.C., Islamic Azad University, Malekan, Iran

Received: 03/11/2025, **Accepted:** 29/11/2025

Abstract

The growing global concerns regarding food safety, the emergence of antibiotic resistance, and the adverse consequences associated with the extensive use of chemical preservatives have directed the attention of researchers and the food industry toward natural and biocompatible alternatives. In this context, bacteriocins, as ribosomally synthesized antimicrobial peptides produced by bacteria particularly lactic acid bacteria have gained a prominent position in the development of food biopreservation technologies. These compounds, through mechanisms such as pore formation in the cell membrane, inhibition of lipid II, and disruption of the proton motive force, are capable of suppressing a wide range of foodborne pathogens and spoilage microorganisms, thereby enhancing food safety and extending shelf life. Nisin, as the first bacteriocin approved by international regulatory authorities, has been widely used in dairy, meat, and canned food products and represents a successful example of the industrial application of bacteriocins. In addition, class II bacteriocins such as pediocins, plantaricins, and enterocins play a significant role in controlling foodborne pathogens. Increasing evidence indicates that the activity of bacteriocins is not limited to food safety, as these compounds exhibit a broad spectrum of biological activities, including antimicrobial effects against antibiotic-resistant strains, modulation of immune responses, as well as anti-inflammatory, antiviral, and even anticancer properties. This review article focuses on the role of bacteriocins in the food industry and provides a comprehensive overview of their structural characteristics, mechanisms of action, industrial applications, and biological activities. Furthermore, the challenges and future perspectives associated with the use of these natural compounds in improving food safety, human health, and the development of next-generation biopreservatives are discussed.

Keywords: Bacteriocins; Food industry; Food safety; Shelf life; Biological activities; Biopreservation

Citation: Ahmadishoar S, The Role of Bacteriocins in the Food Industry, Safety, Shelf Life, and Biological Activities. *Quality and Durability of Agricultural Products and Food Staffs*, 2025;5(2): 44-60.

DOI: <https://doi.org/10.71516/qafj.2025.1223345>



© The Author(s) **Publisher:** Islamic Azad University of Kerman, Iran

* **Corresponding author:** Shiva Ahmadishoar, **Email:** Shiva.ahmadishoar@iau.ac.ir

Extended Abstract

Introduction

It's no secret that consumers are turning away from synthetic additives, especially in food. Labels now scream "natural," "clean," and "preservative-free," pushing the industry to look for alternatives that actually work. One group of compounds that keeps coming up in this conversation is bacteriocins. Produced mainly by lactic acid bacteria, these antimicrobial peptides have been around in fermented foods for centuries, even if we didn't know their name until recently. Nisin, for example, has been used in cheese for decades and is approved almost everywhere. Despite the increasing number of sporadic reports in recent years, comprehensive and systematic reviews addressing the diverse bacteriocins produced by different bacterial strains and their multifaceted effects on human health remain limited. This gap prevents the translation of promising laboratory findings into practical applications in food safety and clinical settings. Therefore, there is an urgent need to consolidate current knowledge about the antimicrobial, anticancer, and anti-inflammatory properties of bacteriocins to provide a strong theoretical foundation for future research and therapeutic development. This review aims to elucidate the pivotal role of bacteriocins in controlling microbial infections, reducing antimicrobial resistance, and advancing next-generation biosecurity strategies, while critically addressing existing challenges and emerging opportunities in their clinical and industrial implementation.

Method

This review was prepared through a targeted survey of recent scientific literature available on major academic

databases, primarily PubMed and Scopus, as well as relevant peer-reviewed articles published within the last decade. Emphasis was placed on studies that addressed the structural classification, biosynthesis pathways, mechanisms of action, and practical applications of bacteriocins particularly nisin, pediocins, plantaricins, and enterocins in both food preservation and human health contexts. Key topics examined include their antimicrobial activity against foodborne pathogens (e.g., *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*), their role in combating antibiotic-resistant strains, and emerging evidence of their anticancer, antiviral, and anti-inflammatory properties. Additionally, challenges related to stability, delivery systems (such as nanoencapsulation), and genetic engineering approaches for enhanced production were critically evaluated. No experimental data were generated; instead, the article synthesizes and interprets existing findings to provide a coherent overview of current knowledge and future directions in the field of bacteriocin research.

Results and Discussion

The good news first: bacteriocins like nisin, pediocin, and lactacin are effective against several key foodborne pathogens, especially Gram-positive ones. In dairy products, cured meats, and even some plant-based foods, they've extended shelf life and reduced pathogen loads without messing up taste or texture, as long as they're used at the right dose. Some manufacturers prefer adding live bacteriocin-producing strains (so-called protective cultures) instead of purified peptides, which also satisfies the "no artificial ingredients" demand. But it's not all smooth sailing. These peptides break down easily trypsin in the gut chews them up, heat during processing can denature them, and high-fat or high-protein foods sometimes bind them so tightly they can't act. That's why you don't see bacteriocins in every supermarket product yet. More

intriguing and more uncertain are their potential health benefits. A handful of in vitro studies show nisin can trigger apoptosis in certain cancer cells. Others suggest bacteriocins might influence immune responses or help keep gut microbiota in balance. But let's be honest: most of this data is preliminary. Mice aren't humans, and a petri dish isn't a stomach. We're still far from saying bacteriocins are "therapeutic." That said, smart delivery systems are helping. Encapsulating nisin in chitosan nanoparticles or embedding it in edible films has shown real promise in lab trials. These approaches protect the peptide until it's where it needs to be, whether that's the surface of a slice of ham or the lining of the colon. The findings of this review underscore the multifaceted potential of bacteriocins not only as natural biopreservatives in the food industry but also as promising agents in the fight against antimicrobial resistance and chronic diseases. Their ability to selectively target pathogenic bacteria while sparing beneficial microbiota offers a significant advantage over conventional antibiotics. Moreover, emerging evidence of their anticancer, antiviral, and anti-inflammatory activities opens new avenues for therapeutic development. However, translating this promise into real-world applications remains challenging. Issues such as enzymatic degradation in the gastrointestinal tract, variable efficacy in complex food matrices, and limited systemic bioavailability hinder broader adoption. While nanoencapsulation and genetic engineering have substantially improved stability and production yields, these technologies must be scaled up cost-effectively and validated through rigorous clinical trials. Importantly, consumer acceptance of bacteriocin-producing starter cultures may be higher than that of purified additives, emphasizing the need for clean-label strategies. Future research should prioritize in vivo models that better mimic human physiology and explore

synergistic combinations with other bioactive compounds. Ultimately, bacteriocins represent more than just antimicrobial peptides, they are versatile tools that, if harnessed intelligently, could contribute meaningfully to both food security and public health in the post-antibiotic era.

Conclusion

Overall, recent advances in genetic engineering and novel delivery systems have opened new horizons for the application of bacteriocins as antibiotic alternatives. Synergy between production and delivery has transformed bacteriocins from limited natural compounds into competitive therapeutic agents. However, despite these achievements, remaining obstacles such as large-scale expression heterogeneity, long-term safety assessments of nanoformulations, and optimization of industrial production costs require further research. Future studies should focus on advanced laboratory models and early-phase clinical trials to confirm the efficacy and safety of these approaches in combating resistant infections. Ultimately, the intelligent integration of genetic engineering with delivery technologies will solidify the potential of bacteriocins as precise and safe tools in modern medicine and the food industry, taking an important step towards overcoming the global crisis of antimicrobial resistance.

Keywords

Bacteriocins; Food industry; Food safety; Shelf life; Biological activities; Biopreservation

Funding

There was no external funding in this study.



نقش باکتریوسین‌ها در صنایع غذایی، ایمنی، ماندگاری و فعالیت‌های زیستی

شیوا احمدی شعار*

گروه میکروبیولوژی، واحد ملکان، دانشگاه آزاد اسلامی، ملکان، ایران

دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۱۲ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۰۸

چکیده

افزایش نگرانی‌های جهانی در زمینه ایمنی مواد غذایی، بروز مقاومت آنتی‌بیوتیکی و پیامدهای نامطلوب استفاده گسترده از نگهدارنده‌های شیمیایی، توجه پژوهشگران و صنایع غذایی را به‌سوی راهکارهای طبیعی و زیست‌سازگار معطوف کرده است. در این میان، باکتریوسین‌ها به‌عنوان پپتیدهای ضد میکروبی ریبوزومی تولیدشده توسط باکتری‌ها، به‌ویژه باکتری‌های اسید لاکتیک، جایگاه ویژه‌ای در توسعه فناوری‌های نگهداری زیستی مواد غذایی یافته‌اند. این ترکیبات با مکانیسم‌هایی نظیر تشکیل منفذ در غشای سلولی، مهار لیپید II و اختلال در نیروی محرکه پروتون، قادرند رشد طیف وسیعی از پاتوژن‌های منتقله از غذا و میکروارگانیسم‌های فسادزا را مهار کرده و بدین ترتیب ایمنی و ماندگاری مواد غذایی را افزایش دهند. نایسین به‌عنوان نخستین باکتریوسین مورد تأیید نهادهای نظارتی بین‌المللی، کاربرد گسترده‌ای در محصولات لبنی، گوشتی و کنسروی دارد و نمونه موفق‌تری از استفاده صنعتی باکتریوسین‌ها به‌شمار می‌رود. افزون بر آن، باکتریوسین‌های کلاس II نظیر پدیوسین‌ها، پلانتاریسین‌ها و انتروسین‌ها نقش مهمی در کنترل پاتوژن‌های غذایی ایفا می‌کنند. شواهد فزاینده نشان می‌دهد که فعالیت باکتریوسین‌ها محدود به ایمنی غذا نبوده و این ترکیبات دارای اثرات زیستی گسترده‌ای از جمله فعالیت‌های ضد میکروبی علیه سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک، تعدیل پاسخ‌های ایمنی، اثرات ضد التهابی، ضد ویروسی و حتی ضد سرطانی هستند. این مقاله مروری با تمرکز بر نقش باکتریوسین‌ها در صنایع غذایی، به بررسی جامع ویژگی‌های ساختاری، مکانیسم‌های عمل، کاربردهای صنعتی و فعالیت‌های زیستی آن‌ها می‌پردازد و همچنین چالش‌ها و چشم‌اندازهای آینده استفاده از این ترکیبات طبیعی را در ارتقای ایمنی غذا، سلامت انسان و توسعه نگهدارنده‌های زیستی نسل جدید مورد بحث قرار می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: باکتریوسین، صنایع غذایی، ایمنی مواد غذایی، ماندگاری، فعالیت‌های زیستی، نگهداری زیستی

استناد: شیوا احمدی شعار، نقش باکتریوسین‌ها در صنایع غذایی، ایمنی، ماندگاری و فعالیت‌های زیستی، کیفیت و ماندگاری

تولیدات کشاورزی و مواد غذایی، (۱۴۰۴)، دوره ۵، شماره ۲، صفحات: ۴۴-۶۰.

DOI: <https://doi.org/10.71516/qafj.2025.1223345>

ناشر: دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان، ایران

© نویسندگان



* نویسنده مسئول: شیوا احمدی شعار، پست الکترونیک: Shiva.ahmadishoar@iau.ac.ir

مقدمه

با وجود نقش کلیدی آنتی‌بیوتیک‌ها در کنترل عفونت‌های باکتریایی طی دهه‌های گذشته، سوءمصرف گسترده و نامناسب این داروها به بروز بحران جهانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی منجر شده است (۱، ۲). بر اساس گزارش نظارت جهانی سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۲۵ که بر پایه بیش از ۲۳ میلیون مورد عفونت تأییدشده آزمایشگاهی از ۱۰۴ کشور تهیه شده، حدود یک ششم عفونت‌های باکتریایی رایج در سال ۲۰۲۳ مقاوم به درمان‌های استاندارد بوده‌اند (۳). این بحران نه تنها مرگ‌ومیر ناشی از عفونت‌های معمولی را افزایش می‌دهد، بلکه هزینه‌های نظام سلامت را به‌طور قابل‌توجهی بالا می‌برد و پیشرفت‌های پزشکی را تهدید می‌کند. با کاهش کارایی آنتی‌بیوتیک‌های سنتی و کمبود داروهای جدید، توجه محققان به سمت جایگزین‌های طبیعی و ایمن مانند باکتریوسین‌ها یعنی پپتیدهای ضد میکروبی ریبوزومی تولیدشده توسط باکتری‌ها، به‌ویژه باکتری‌های اسید لاکتیک معطوف شده است. باکتریوسین‌ها معمولاً به کلاس‌های اصلی تقسیم می‌شوند: کلاس I شامل لانتی‌بیوتیک‌ها مانند نایسین، با اصلاحات پس از ترجمه و پایداری حرارتی بالا، کلاس II پپتیدهای کوچک غیراصلاح‌شده، شامل زیرکلاس IIa مانند پدیوسین‌ها و پلانتاریسین‌ها با فعالیت ضد لیستریایی قوی و کلاس III پپتیدهای بزرگ و ناپایدار حرارتی. این ترکیبات با مکانیسم‌های منحصربه‌فردی مانند تشکیل منفذ در غشای سلولی، اختلال در نیروی محرکه پروتون و یا هدف‌گیری لیپید عمل می‌کنند که اغلب طیف باریک‌تری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها دارند و احتمال ایجاد مقاومت متقابل را کاهش می‌دهند. باکتریوسین‌های تولیدشده توسط سویه‌های لاکتوباسیلوس پلانتاروم مانند پلانتاریسین‌ها، پدیوسین‌ها و لاکتوباسیلوس لاکتیس مانند نایسین فعالیت گسترده‌ای علیه پاتوژن‌های گرم‌مثبت و برخی گرم‌منفی نشان داده‌اند و قادر به مهار سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک هستند (۴، ۵). میکروبیوتای انسانی، به‌ویژه در دستگاه گوارش، تنفسی، ادراری-تناسلی و پوست نقش حیاتی در حفظ تعادل سلامت ایفا می‌کند و بسیاری از اعضای آن باکتریوسین تولید می‌کنند تا تعادل میکروبی را حفظ کرده و از نفوذ پاتوژن‌های خارجی جلوگیری

کنند (۶). علاوه بر فعالیت ضدباکتریایی، باکتریوسین‌ها اثرات ضدسرطانی از طریق آپوپتوز و اختلال غشایی در سلول‌های سرطانی، ضدالتهابی و تنظیم‌کننده ایمنی نشان داده‌اند که پتانسیل درمانی گسترده‌ای را برای سلامت انسان فراهم می‌کند (۷). با وجود گزارش‌های پراکنده در سال‌های اخیر، مرورهای سیستماتیک جامعی در مورد باکتریوسین‌های تولیدشده توسط باکتری‌های مختلف و اثرات چندگانه آن‌ها بر سلامت انسان محدود است. این مقاله مروری بر فعالیت‌های ضدباکتریایی، ضدسرطانی و ضدالتهابی باکتریوسین‌ها تمرکز دارد تا پایه‌ای نظری برای تحقیقات آینده و کاربردهای بالینی فراهم کند. هدف این مرور، تبیین نقش باکتریوسین‌های تولیدشده توسط باکتری‌ها در مهار عفونت‌های میکروبی و کاهش مقاومت آنتی‌بیوتیکی و مرور چالش‌ها و چشم‌اندازهای بالینی آن‌هاست.

بیوسنتز و تولید باکتریوسین‌ها

بیوسنتز باکتریوسین‌ها عمدتاً از طریق مسیر ریبوزومی انجام می‌شود و این ترکیبات به‌عنوان پیش‌پپتیدهای غیرفعال سنتز می‌گردند که شامل یک بخش پیش‌ساز در انتهای N-ترمینال و هسته اصلی فعال در بخش C-ترمینال هستند (۸). برای کلاس I یعنی لانتی‌بیوتیک‌ها یا لانتی‌پپتیدها، اصلاحات گسترده پس از ترجمه مانند دهیدراتاسیون سرین و ترونین به دهیدروآلانین و دهیدروبوئیریک اسید توسط سیکلازها رخ می‌دهد که ساختار پلی‌سیکلیک پایدار ایجاد می‌کند (۹). در کلاس II که پپتیدهای کوچک و اغلب بدون اصلاحات گسترده هستند، پیش‌پپتیدها معمولاً حاوی موتیف دوگلیسین در بخش پیش‌ساز می‌باشند و پردازش توسط پروتئازهای اختصاصی همراه با ترانسپورتر ABC انجام می‌شود (۹). این خوشه‌های ژنی اغلب شامل ژن‌های تنظیم‌کننده هستند که از طریق سیستم کوروم سنسینگ و پپتیدهای القایی کنترل می‌گردند به‌طوری‌که غلظت پپتید القایی به آستانه‌ای برسد و بیان ژن‌های بیوسنتتیک فعال شود. این مکانیسم اجازه می‌دهد تولید باکتریوسین با تراکم سلولی هماهنگ گردد و در شرایط رقابتی مؤثرتر عمل کند. تولید باکتریوسین‌ها به‌شدت تحت تأثیر شرایط کشت قرار دارد. عواملی مانند pH، دما، منبع کربن و نیتروژن و

سیستم فسفوترانسفراز مانوز برای شناسایی هدف استفاده می‌کنند که این وابستگی به پروتئین‌های غشایی طیف فعالیت را باریک‌تر می‌سازد اما احتمال ایجاد مقاومت متقابل را کاهش می‌دهد (۱۴). تشکیل منفذ در این موارد با تغییر موضعی غشا همراه است. این منفذها معمولاً گذرا هستند و اجازه خروج یون‌ها، آمینواسیدها و ATP را می‌دهند درحالی‌که نیروی محرکه پروتون را به سرعت دفع می‌کنند و فرآیندهای وابسته به انرژی مانند حمل فعال و سنتز ماکرومولکول‌ها را متوقف می‌سازند (۱۴). تنوع مکانیسمی در باکتریوسین‌های گرم‌منفی مانند میکروسین‌ها، بیشتر به مهار داخل سلولی مانند سنتز DNA یا پروتئین‌گرایش دارد هرچند برخی همچنان منفذ تشکیل می‌دهند. این مکانیسم‌های چندگانه همراه با طیف باریک و احتمال پایین مقاومت، باکتریوسین‌ها را به گزینه‌های امیدوارکننده‌ای برای کاربردهای درمانی تبدیل کرده است (۱۵). برخی از باکتریوسین‌ها فعالیت‌های مهارتی علیه میکروارگانیسم‌های پاتوژنیک را نشان می‌دهند و می‌توانند به‌طور مؤثری عفونت‌های بدن انسان را توسط این میکروارگانیسم‌ها مهار کنند (۴، ۵). این نشان می‌دهد که باکتریوسین‌ها یک جایگزین مؤثر برای درمان عفونت‌های میکروبی پاتوژنیک هستند.

نقش باکتریوسین‌ها در صنایع غذایی و

ایمنی مواد غذایی

افزایش نگرانی‌ها در خصوص ایمنی مواد غذایی و پیامدهای منفی استفاده گسترده از نگهدارنده‌های شیمیایی، توجه پژوهشگران و صنایع غذایی را به توسعه فناوری‌های زیستی نگهداری مواد غذایی معطوف کرده است. در این رویکرد، استفاده از میکروارگانیسم‌های غیرپاتوژن و فرآورده‌های متابولیکی آن‌ها، از طریق مهار پاتوژن‌های منتقله از غذا و میکروارگانیسم‌های عامل فساد، موجب افزایش ایمنی و ماندگاری محصولات غذایی می‌شود. در سال‌های اخیر، هم‌زمان با افزایش تقاضای مصرف‌کنندگان برای محصولات طبیعی‌تر و ایمن‌تر، انتخاب، بهبود و تولید ترکیبات میکروبی مفید به‌عنوان ابزارهای نوین نگهداری زیستی، اهمیت فزاینده‌ای در صنایع مختلف غذایی یافته است. در این میان، باکتریوسین‌ها به‌عنوان ترکیبات ضد میکروبی طبیعی، طی

هوادهی بر بیان خوشه‌های ژنی و بازده نهایی تأثیرگذارند (۱۰). برای مثال pH کنترل‌شده در حدود ۵ الی ۶ اغلب تولید را افزایش می‌دهد زیرا اسیدیته محیط می‌تواند بیان ژن‌های تنظیم‌کننده را تحریک کند. همچنین استفاده از منابع نیتروژنی پیچیده مانند عصاره مخمر یا پپتون همراه با گلوکز به‌عنوان منبع کربن بازده را بهبود می‌بخشد درحالی‌که غلظت‌های بالای نمک یا شرایط استرس می‌تواند تولید را محدود نماید. بهینه‌سازی فرآیندهای تخمیری مانند کشت جمعی کنترل‌شده یا همراه با سویه‌های کمکی اخیراً بازده را به‌طور قابل‌توجهی افزایش داده است. رویکردهای مهندسی ژنتیکی ازجمله بیان هترولوگ در میزبان‌هایی مانند *شرشیا کلی* امکان تولید کوکتل‌های چندگانه باکتریوسین را فراهم کرده و چالش‌های پایداری و خلوص را کاهش می‌دهد (۱۱). این پیشرفت‌ها زمینه را برای کاربردهای صنعتی گسترده‌تر هموار ساخته‌اند. درنهایت، ترکیب روش‌های سنتی تخمیری با ابزارهای بیوتکنولوژی مدرن مانند مهندسی خوشه‌های ژنی و استفاده از نانوحامل‌ها برای پایداری، پتانسیل تولید صنعتی باکتریوسین‌ها را به سطح جدیدی رسانده است (۱۰). این رویکردها نه تنها بازده را افزایش می‌دهند بلکه امکان هدف‌گیری سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک را نیز تقویت می‌کنند و راه را برای جایگزین‌های طبیعی مؤثر باز می‌نمایند.

مکانیسم عمل باکتریوسین‌ها

مکانیسم‌های عمل باکتریوسین‌ها عمدتاً بر پایه اختلال در غشای سلولی هدف قرار دارند و اغلب با تشکیل منفذهای انتخابی همراه است که منجر به دفع نیروی محرکه پروتون می‌گردد. این فرآیند معمولاً از طریق اتصال اولیه کاتیونیک پپتید به فسفولیپیدهای آنیونیک غشا آغاز می‌شود، که در باکتری‌های گرم‌منفی فراوان‌تر است و اجازه می‌دهد باکتریوسین در غشا نفوذ کند (۱۲). برای بسیاری از لانتی‌بیوتیک‌ها مانند نایسین، لیپید II پیش‌ساز دیواره سلولی به‌عنوان مولکول داکینگ عمل می‌کند و نه تنها تشکیل منفذ را تسهیل می‌نماید بلکه سنتز پپتیدوگلیکان را نیز مهار می‌کند که این دوگانگی مکانیسمی، کارایی را در غلظت‌های پایین افزایش می‌دهد (۱۳). در کلاس II، پپتیدهای غیراصلاح‌شده مانند پدیوسین‌ها اغلب از گیرنده‌های اختصاصی مانند اجزای

متابولیت‌های ثانویه نیز عملکردهایی مشابه باکتریوسین‌ها دارند، اما باکتریوسین‌ها به دلیل ایمنی بالاتر، پذیرش بهتر مصرف‌کننده و سازگاری با مفهوم غذاهای سالم، جایگاه ویژه‌ای در نگهداری زیستی مواد غذایی یافته‌اند. با این حال، کارایی آن‌ها در جمعیت‌های میکروبی مختلط مانند بیوفیل‌ها می‌تواند متغیر باشد و تحت تأثیر ترکیب ماتریکس غذایی و تعاملات میکروبی قرار گیرد که این موضوع لزوم توسعه راهکارهای نوین افزایش پایداری و اثربخشی باکتریوسین‌ها را برجسته می‌سازد (۱۸).

فعالیت‌های ضد میکروبی باکتریوسین‌ها و نقش آن‌ها در مقابله با مقاومت آنتی‌بیوتیک

باکتریوسین‌ها به دلیل طیف فعالیت نسبتاً باریک و مکانیسم‌های عمل متفاوت از آنتی‌بیوتیک‌های رایج، عمدتاً علیه باکتری‌های گرم‌مثبت مؤثر هستند، هرچند برخی مانند نایسین و انتروسین AS-48 فعالیت محدودی علیه گرم‌منفی‌ها نیز نشان می‌دهند (۱۷). این ترکیبات اغلب با غلظت‌های میکرومولار رشد پاتوژن‌های کلیدی مانند *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین (۱۹)، *انتروکوکوس فیکالیس* مقاوم به وانکومایسین، *لیستریا مونوسیتوژنز* و *کلستریدیوم دیفسیه* را مهار می‌کنند. مطالعات آزمایشگاهی متعدد تأیید کرده‌اند که باکتریوسین‌های کلاس I مانند نایسین و لاکتیسین و کلاس IIa مانند پدیوسین PA-1 حداقل غلظت مهار (MIC) پایینی در برابر سویه‌های بالینی مقاوم دارند، در حالی که سینرژی با آنتی‌بیوتیک‌های سنتی می‌تواند این اثربخشی را بیشتر کند (۲۰). یکی از مزایای اصلی باکتریوسین‌ها در مقابله با مقاومت آنتی‌بیوتیکی، احتمال پایین ایجاد مقاومت متقابل است. مکانیسم‌های عمل آن‌ها مانند اتصال اختصاصی به لیپید II یا اختلال در نیروی محرکه پروتون با مسیرهای هدف آنتی‌بیوتیک‌های β -لاکتام، گلیکوپپتید یا فلوروکینولون همپوشانی کمی دارد (۲۱). گزارش‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهد که حتی پس از مواجهه مکرر سویه‌های *استافیلوکوکوس اورئوس* یا *لیستریا مونوسیتوژنز* با نایسین یا پدیوسین نرخ جهش مقاوم بسیار پایین‌تر از وانکومایسین یا سیپروفلوکساسین است. این ویژگی به‌ویژه در محیط‌های میکروبی پیچیده مانند بیوفیل‌ها اهمیت دارد، جایی که باکتریوسین‌ها

دهه‌های اخیر توجه گسترده‌ای را در صنایع غذایی به خود جلب کرده‌اند. این پپتیدهای ریبوزومی که عمدتاً توسط باکتری‌های اسید لاکتیک تولید می‌شوند، قادرند رشد طیف وسیعی از پاتوژن‌های غذایی و میکروارگانیسم‌های فسادزا را مهار کنند و از این طریق ایمنی و ماندگاری مواد غذایی را افزایش دهند. باکتریوسین‌ها به دلیل منشأ طبیعی، تجزیه‌پذیری زیستی و ایمنی بالا، به‌عنوان نگهدارنده‌های زیستی نسل جدید و جایگزینی مناسب برای نگهدارنده‌های شیمیایی مطرح شده‌اند. یکی از شناخته‌شده‌ترین و پرکاربردترین باکتریوسین‌ها در صنعت غذا، نایسین است که نخستین باکتریوسین مورد تأیید سازمان غذا و داروی ایالات متحده بوده و به‌طور گسترده در محصولات لبنی، پنیرها، خامه، فرآورده‌های گوشتی، کنسروها و نوشیدنی‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ترکیب توسط نهادهای نظارتی بین‌المللی مانند سازمان غذا و دارو و سازمان بهداشت جهانی به‌عنوان یک افزودنی غذایی ایمن تأیید شده است (۱۶). نایسین با اتصال به لیپید II و ایجاد منفذ در غشای سلولی، به‌طور مؤثری باکتری‌های گرم‌مثبت بیماری‌زا از جمله *لیستریا مونوسیتوژنز*، *استافیلوکوکوس اورئوس* و *کلستریدیوم بوتولینوم* را در محیط‌های غذایی مهار می‌کند، بدون آن‌که اثر منفی قابل توجهی بر میکروفلور مفید مواد غذایی داشته باشد. علاوه بر نایسین، باکتریوسین‌های کلاس II مانند پدیوسین‌ها، پلانتاریسین‌ها و انتروسین‌ها نقش مهمی در ارتقای ایمنی مواد غذایی ایفا می‌کنند. پدیوسین PA-1 به دلیل فعالیت قوی ضد لیستریایی، به‌ویژه در محصولات گوشتی آماده مصرف و فرآورده‌های نیمه‌پخته کاربرد گسترده‌ای یافته است. همچنین پلانتاریسین‌های تولیدشده توسط سویه‌های پروبیوتیکی *لاکتوباسیلوس پلانتاروم* توانایی مهار پاتوژن‌های روده‌ای و باکتری‌های عامل فساد را در محصولات تخمیری، سبزیجات و غذاهای دریایی نشان داده‌اند (۱۷). از دیدگاه تکاملی، تولید یک یا چند نوع باکتریوسین برای باکتری‌ها مزیتی رقابتی محسوب می‌شود، زیرا با حذف میکروارگانیسم‌های رقیب از محیط، شرایط مساعدتری برای بقا، افزایش تنوع زیستی و رشد سریع‌تر جمعیت باکتریایی فراهم می‌گردد. اگرچه ترکیبات دیگری مانند آنتی‌بیوتیک‌های با وزن مولکولی پایین، باکتریوفاژها، آنزیم‌های باکتریولیتیک، پراکسید هیدروژن و برخی

می‌توانند نفوذ کرده و سلول‌ها را هدف قرار دهند (۲۱). در مدل‌های حیوانی و مطالعات پیش‌بالینی، باکتریوسین‌ها کارایی خود را در کنترل عفونت‌های مقاوم اثبات کرده‌اند (۲۲). برای مثال، نایسین موضعی در مدل‌های عفونت پوستی ناشی از *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین در موش، کاهش بار باکتریایی قابل توجهی ایجاد کرده و با وانکومايسین قابل مقایسه بوده است (۲۳). پلانتاریسین‌های تولیدشده توسط *لاکتوباسیلوس پلانتاروم* در مدل‌های عفونت روده‌ای ناشی از *کلستریدیوم دیفیسیه* توکسین‌ها را کاهش داده و تعادل میکروبیوتا را حفظ کرده‌اند. همچنین، میکروسین J25 در مدل‌های عفونت سالمونلایی، اثربخشی بالایی علیه سویه‌های چنددارویی

نشان داده که این یافته‌ها زمینه را برای کاربردهای درمانی هدفمند فراهم می‌کند (۲۴). با وجود این پتانسیل، چالش‌هایی مانند پایداری محدود در شرایط فیزیولوژیکی، جذب ضعیف سیستمیک و احتمال ظهور مقاومت اختصاصی از طریق پمپ‌های افلاکس یا پروتئازها وجود دارد (۲۵). رویکردهای نوین مانند مهندسی پپتید، استفاده از نانوحامل‌ها یا ترکیب با آنتی‌بیوتیک‌ها این محدودیت‌ها را کاهش داده و باکتریوسین‌ها را به‌عنوان مکمل یا جایگزین در استراتژی‌های چندجانبه علیه مقاومت آنتی‌بیوتیکی مطرح کرده‌اند (۲۶). اثرات بازدارندگی و مکانیزم‌های باکتریوسین‌ها در جدول (۱)، خلاصه شده است.

جدول ۱ - اثرات ضد میکروبی باکتریوسین‌ها

گروه اصلی و منبع	کلاس	باکتریوسین	سویه تولیدکننده	ویژگی	طیف فعالیت
باکتریوسین‌های گرم‌مثبت (۱۲ و ۲۷-۳۱)	کلاس I - نوع I (لانتی‌بیوتیک‌های خطی)	نایسین A/Z	<i>Lactococcus lactis subsp. lactis</i>	کوچک (۳-۵ kDa)، پل‌های تیوانتری متعدد، تشکیل پور و مهار لیپید II	گرم‌مثبت
		سوبتیلین	<i>Bacillus subtilis</i>	مشابه نایسین، اصلاح‌شده	گرم‌مثبت
	کلاس I - نوع II (گلوبولار)	مرسی‌سیدین	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	ساختار گلوبولار، مهار اختصاصی سنتز دیواره	گرم‌مثبت
		اکتاگاردین A	<i>Actinoplanes spp.</i>	گلوبولار، فعالیت علیه مقاوم‌ها	گرم‌مثبت
	کلاس I - دوپتیدی	لاکتیسین ۳۱۴۷	<i>Lactococcus lactis DPC3147</i>	دوپتیدی سینرژیک	گرم‌مثبت
	کلاس IIa (پدیوسین‌مانند)	پدیوسین PA-1	<i>Pediococcus acidilactici PAC1.0</i>	موتیف YGNGV، پل دی‌سولفیدی، وابسته به-man PTS	عمدتاً لیستریا، برخی گرم‌مثبت دیگر
		انتروسین A	<i>Enterococcus faecium CTR</i>	کاتیونیک، ضد لیستریایی	لیستریا، <i>استافیلوکوکوس اورئوس</i>
		ساکاسین P	<i>Lactobacillus sakei</i>	ضد لیستریایی قوی	لیستریا مونوسیتوژنز
	کلاس IIb (دوپتیدی)	پلانتاریسین EF/JK	<i>Lactobacillus plantarum C11</i>	دو یا سه پپتید مکمل	گرم‌مثبت
	کلاس IIc (دایره‌ای)	انتروسین-AS-48	<i>Enterococcus faecalis S-48</i>	ساختار دایره‌ای، پایداری بالا	گرم‌مثبت و برخی گرم‌منفی‌ها

گاسر یسین A	<i>Lactobacillus gasser</i> LA39	دایره‌ای، فعالیت وسیع	گرم‌مثبت، برخی پاتوژن‌های گوارشی
لاکتیسین Q	<i>Lactococcus lactis</i> QU 5	بدون پیش‌پیتید، تشکیل منفذ بزرگ	گرم‌مثبت
هلویتیسین J	<i>Lactobacillus helveticus</i>	فعالیت باکتریولیتیک	محدود به گونه‌های نزدیک
انترولیزین A	<i>Enterococcus faecalis</i> LMG2333	هیدرولاز دیواره سلولی	انتروکوک، لیستریا
کولیسین‌ها	<i>Escherichia coli</i>	بزرگ، تشکیل منفذ یا نوکلئازی	اشریشیا کلی
کولیسین Ia/Ib	<i>Escherichia coli</i>	وابسته به TonB، فعالیت غشایی	انتروباکتریاسه
پایوسین S1-S5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	مشابه کولیسین‌ها	گونه‌های سودوموناس
میکروسین‌ها - کلاس I	<i>Escherichia coli</i> AY25	ساختار لاسو، مهار RNA پلیمرز	سالمونلا، شینگلا، اشریشیا کلی
میکروسین B17	<i>Escherichia coli</i>	اصلاح‌شده، مهار DNA ژیراز	انتروباکتریاسه
میکروسین‌ها - کلاس II	<i>Klebsiella pneumoniae</i> RYC492	تشکیل منفذ، فعالیت آپوپتوزی	برخی انتروباکتریاسه
میکروسین V	<i>Escherichia coli</i>	اثر بر غشا سیتوپلاسمی	اشریشیا کلی، سالمونلا

مهار عفونت‌های ویروسی توسط باکتریوسین‌ها

مطالعات متعدد نشان می‌دهند که برخی باکتریوسین‌ها، مانند انتروسین CRL35 تولیدشده توسط *انتروکوکوس فاسیوم* و سابتیلوزین از *باسیلوس سوبتیلیس*، فعالیت مهاری قابل توجهی علیه ویروس‌های مخفی مانند هرپس سیمپلکس ویروس نوع ۱ و ۲^۱ دارند (۳۵). مکانیسم عمل این ترکیبات اغلب در مراحل دیررس چرخه تکثیری ویروس رخ می‌دهد، جایی که سنتز گلیکوپروتئین‌های ویروسی مختل شده و منجر به کاهش تولید ذرات ویروسی عفونی می‌شود (۳۶). همچنین باکتریوسین‌هایی مانند انتروسین B از *انتروکوکوس فاسیوم* علیه ویروس آنفلوانزا مؤثر بوده است (۳۷). علاوه بر ویروس‌های هرپس،

فعالیت ضدویروسی باکتریوسین‌ها علیه ویروس‌هایی مانند پولیوویروس، نوروویروس موش و حتی ویروس‌های تنفسی گزارش شده است. برای مثال باکتریوسین‌های تولیدشده توسط *لاکتوباسیلوس پلانتراروم* در غلظت‌های پایین، جذب ویروس به سلول میزبان را مسدود کرده یا پوشش ویروسی را تخریب می‌کنند. این اثرات اغلب از طریق تعامل مستقیم پیتید با اجزای ساختاری ویروس یا تحریک پاسخ ایمنی میزبان مانند افزایش بیان اینترفرون‌ها و سایتوکاین‌های ضدویروسی انجام می‌شوند (۳۸). علاوه بر این، گزارش شده است که باکتریوسین‌ها اثرات ضدویروسی در برابر انواع دیگری از ویروس‌ها، مانند ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)، ویروس زیکا و ویروس دنگی دارند (۳۵، ۳۹-۴۴). با وجود این پیشرفت‌ها مکانیسم‌های دقیق ضدویروسی بسیاری از باکتریوسین‌ها به‌ویژه در مدل‌های آزمایشگاهی و مطالعات

¹ HSV-1 و HSV-2

بالینی همچنان نیازمند بررسی‌های بیشتر است. ترکیب باکتریوسین‌ها با سایر عوامل فعال زیستی مانند نانوذرات یا اسیدهای آلی می‌تواند دامنه فعالیت و پایداری آن‌ها را افزایش دهد و راه را برای کاربردهای درمانی نوین هموار سازد.

فعالیت ضدسرطانی باکتریوسین‌ها

باکتریوسین‌هایی مانند نایسین تولیدشده توسط لاکتوکوکوس لاکتیس، کولیسین‌ها از/شریشیا کلی و پدیوسین PA-1 فعالیت سیتوتوکسیک قابل توجهی علیه خطوط سلولی سرطانی مختلف از جمله سرطان پستان، کولون، کبد و ریه دارند. درحالی‌که تأثیر کمتری بر سلول‌های طبیعی نشان می‌دهند (۴۵). این انتخابی بودن اغلب به بار مثبت و ساختار آمفی‌پاتیک این پپتیدها نسبت داده می‌شود که به غشای سلول‌های سرطانی، با بار منفی بیشتر و سیالیت بالاتر، ترجیحاً متصل می‌شوند (۴۵). مکانیسم اصلی فعالیت ضدسرطانی بسیاری از باکتریوسین‌ها اختلال در یکپارچگی غشای پلاسمایی سلول‌های سرطانی است که منجر به تشکیل منفذهای هیدروفیلی، نشت محتوای سلولی و مرگ نکروتیک می‌شود. برای مثال، نایسین با ایجاد منفذهای وابسته به ولتاژ در غشا، پتانسیل غشایی را مختل کرده و آپوپتوز را از طریق مسیر میتوکندریایی القا می‌کند که با افزایش گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر، کاهش پتانسیل غشای میتوکندری و فعال‌سازی کاسپازها همراه است (۴۶، ۴۷). کولیسین‌ها مانند کولیسین E1 و N نیز با مهار سیگنالینگ و کاهش بیان پروتئین‌های ضدآپوپتوز مانند *Mcl-1*، مرگ سلولی را در سلول‌های سرطانی ریه و

کولون تسریع می‌کنند (۴۸). علاوه بر اثرات غشایی، برخی باکتریوسین‌ها مسیرهای آپوپتوزیس غیرغشایی را فعال می‌کنند. نایسین بیان ژن‌های پروآپوپتوتیک مانند *Bax* را افزایش داده و *Bcl-2* را کاهش می‌دهد، درحالی‌که کولیسین E3 با فعالیت RNase، تخریب RNA را القا کرده و چرخه سلولی را متوقف می‌کند (۴۹). پدیوسین PA-1 نیز با مهار تکثیر سلول‌های سرطانی کولون و پستان، اثرات ضدمتاستاتیک نشان می‌دهد (۴۵). با وجود این پیشرفت‌ها فعالیت ضدسرطانی باکتریوسین‌ها اغلب در مدل‌های برون‌تنی قوی‌تر از درون تنی است که ممکن است به پایداری پایین، تخریب پروتئولیتیک یا توزیع ضعیف در بدن مربوط باشد (۵۰). ترکیب این پپتیدها با نانوحامل‌ها مانند نانوذرات، پایداری و اثربخشی نایسین را به‌طور قابل توجهی افزایش داده و حتی در مدل‌های موشی ملانوما، کاهش حجم تومور را بهبود بخشیده است (۴۵). درنهایت ویژگی‌های ایمنی بالا، عدم القای مقاومت سریع (در مقایسه با شیمی‌درمانی سنتی) و پتانسیل وسیع الطیف، باکتریوسین‌ها را به کاندیداهای امیدوارکننده‌ای برای توسعه درمان‌های نوین ضدسرطانی تبدیل کرده است. مطالعات بالینی محدود تاکنون ایمنی نایسین را به‌عنوان مکمل غذایی تأیید کرده‌اند، اما تحقیقات بیشتری برای ارزیابی کارایی در انسان به‌ویژه در ترکیب با درمان‌های استاندارد ضروری است تا این ترکیبات طبیعی به ابزارهای درمانی مؤثر تبدیل شوند. جدول (۲)، اثرات ضدسرطانی باکتریوسین‌ها و مکانیسم‌های گزارش شده را نشان می‌دهد که شامل القای آپوپتوز سلولی، مسدود کردن چرخه سلولی، مهار مهاجرت سلولی و تخریب ساختار غشای سلولی است.

جدول ۲- اثرات ضدسرطانی باکتریوسین‌ها

منبع	اثرات درون تنی	سلول‌های سرطانی هدف و مکانیسم اصلی	سویه باکتریایی	طبقه‌بندی	باکتریوسین
(۴۶)، (۴۷)	ترکیب با دوکسوروبیسین می‌تواند حجم تومور در سرطان پوست را در موش‌ها کاهش دهد کاهش IC ₅₀ از 5-FU در سلول‌های A431 و ترویج حذف تومورها در موش‌ها	HNSCC؛ SW1088 (متوقف کردن چرخه‌های سلولی)؛ SW480 (افزایش شاخص آپوپتوز-2 <i>bax/bcl</i>) LS180، HT29 و Caco2 (کاهش بیان ژن‌های مرتبط با تکثیر و مهاجرت) IMR-32 (افزایش سیالیت غشاء سلولی)	<i>Lactococcus lactis</i>	لانتی‌پپتید کلاس I	نایسین A/Z
(۴۸)	محدود؛ گزارش‌های اولیه مهار رشد تومور در مدل‌های موشی	HT29 (کولورکتال: مهار رشد)؛ MCF-7 (پستان)؛ HeLa (سرئیکال)؛ استخوان و کولون (آپوپتوز و نکروز)	<i>Escherichia coli</i>	کلاس II	کولیسین E1، E3
(۴۵)	محدود؛ اثرات ضدمتاستاز در مدل‌های اولیه	HeLa (سرئیکال: آپوپتوز)؛ Sp2/O-؛ Ag14 (لنفوبلاست)؛ HepG2 (هپاتوسلولار: مهار مهاجرت)	<i>Pediococcus acidilactici</i>	کلاس IIa	پدیوسین PA-1
(۵۱)	گزارش‌های محدود	HepG2 (هپاتوسلولار: مهار رشد)؛ سلول‌های مختلف انسانی (تعامل با قندهای غشایی)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S-type پروتئاز (حساس)	پایوسین S2
(۵۲)	محدود؛ پتانسیل در مدل‌های درون تنی	سلول‌های مختلف سرطانی (نفوذپذیری غشاء، آپوپتوز)	<i>Brevibacillus sp.</i>	کلاس II d (دفنسین‌مانند)	لاتراسپورولین ۱۰
(۵۳)	محدود	کولورکتال و پستان (آپوپتوز)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	میکروسین (کم‌وزن)	میکروسین E492

فعالیت ضدالتهابی باکتریوسین‌ها

باکتریوسین‌ها نقش مهمی در تعدیل پاسخ ایمنی میزبان ایفا می‌کنند. این ترکیبات قادرند بسته به وضعیت میزبان هم فاکتورهای پروالتهابی و هم آنتی‌التهابی را القا کنند (۵۴). در شرایط عفونت یا سرکوب ایمنی، باکتریوسین‌ها می‌توانند تولید سیتوکین‌های پروالتهابی را تحریک کنند تا پاسخ ایمنی ذاتی را تقویت نمایند در حالی که در التهاب بیش‌ازحد، با سرکوب سیتوکین‌های التهابی مانند TNF- α و IL-6 به کاهش التهاب کمک می‌کنند (۵۴). یکی از مکانیسم‌های کلیدی فعالیت ضدالتهابی باکتریوسین‌ها، مدولاسیون مسیرهای سیگنالی مانند NF- κ B، TLR و MAPK است (۵۵). برای مثال برخی باکتریوسین‌ها با کاهش فعال‌سازی این مسیرها، تولید سیتوکین‌های پروالتهابی را مهار کرده و همزمان

سطوح سیتوکین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 را افزایش می‌دهند (۵۶). این اثر دوگانه باکتریوسین‌ها را به‌عنوان عوامل تعدیل‌کننده ایمنی جذاب تبدیل کرده است، به‌ویژه در مدل‌های حیوانی و سلولی که نشان‌دهنده توانایی آن‌ها در تنظیم تعادل بین پاسخ‌های Th1 و Th2 است. در سطح ایمنی اکتسابی باکتریوسین‌ها می‌توانند تعداد لنفوسیت‌های T به‌ویژه CD4⁺ و CD8⁺ را افزایش دهند، در حالی که سطوح لنفوسیت‌های B را کاهش می‌دهند (۵۷). این تغییر همراه با تولید کموکین‌ها و سیتوکین‌ها به مدولاسیون پاسخ‌های ایمنی کمک می‌کند و پتانسیل درمانی مناسبی در بیماری‌های خودایمنی یا التهابی مزمن دارا هستند. همچنین باکتریوسین‌هایی مانند نایسین، با غلظت‌های پایین‌تر از حد ضد میکروبی اثرات ضدالتهابی قابل توجهی از خود نشان می‌دهند (۵۶). علاوه بر این باکتریوسین‌های تولید شده توسط

پوشش‌ها از طریق جذب الکترواستاتیک لایه محافظ اضافی ایجاد کرده و رهش وابسته به pH را ممکن می‌سازند که برای کاربردهای خوراکی در کنترل پاتوژن‌های روده‌ای ایده‌آل است. برای مثال نانولیپوزوم‌های پوشش‌دار با کیتوزان، فعالیت نایسین را در محصولات لبنی و گوشتی حفظ کرده و از تعامل ناخواسته با اجزای غذایی جلوگیری می‌کنند (۶۰). همچنین ترکیب با نانوذرات مغناطیسی برای هدایت مغناطیسی، پتانسیل درمانی در عفونت‌های عمیق را ایجاد می‌کند (۶۱).

باکتریوسین‌ها و مهندسی ژنتیک

مهندسی ژنتیک به عنوان ابزاری قدرتمند تولید باکتریوسین‌ها را از سطوح پایین طبیعی به مقادیر صنعتی قابل قبول ارتقا داده است (۵۸). بیان هترولوگ ژن‌های ساختاری باکتریوسین در میزبان‌هایی مانند *شریشیا کلی*، با استفاده از وکتورهای قوی مبتنی بر پروموتور T7 مانند pET، بازده تولید را چندین برابر افزایش داده است (۵۸). برای باکتریوسین‌های کلاس II که نیاز به تغییرات پس از ترجمه دارند، بیان همزمان ژن‌های ایمنی، ترشح و پردازش ضروری است. عدم بیان این ژن‌ها اغلب منجر به تجمع پیش‌پپتیدهای غیرفعال یا حتی سمیت برای میزبان می‌شود (۵۸، ۲۱). یکی از رویکردهای کلیدی، بهینه‌سازی کدون بر اساس فرکانس استفاده در میزبان است که نرخ ترجمه را بهبود می‌بخشد و از تشکیل ساختارهای ثانویه mRNA جلوگیری می‌کند (۵۸، ۲۱). در *لاکتوباسیلوس*‌ها و *لاکتوکوکوس*‌ها، سیستم‌های بیان القایی مانند pSIP با پروموتورهای وابسته به ساکارز یا نایسین، کنترل دقیق بیان را ممکن ساخته و بار متابولیک را کاهش داده‌اند (۶۲). همچنین، ادغام چند کپی از کاست بیان در کروموزوم میزبان، پایداری ژنتیکی طولانی‌مدت فراهم کرده و نیاز به حفظ پلاسمید را مرتفع می‌سازد (۲۱). این استراتژی‌ها به‌ویژه برای باکتریوسین‌های لانتی‌بیوتیک مانند نایسین مؤثر بوده و تولید را تا چندین گرم در لیتر افزایش داده است. جهش‌های سایت مخصوص در ژن ساختاری، طیف فعالیت یا پایداری باکتریوسین را تغییر می‌دهد، اما اغلب تولید را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. برای مثال حذف یا

باکتری‌های اسید لاکتیک، با تعدیل میکروبیوتای روده و تعامل مستقیم با سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک به حفظ هموستازی ایمنی کمک می‌کنند (۵۸). این اثرات نه تنها در پیشگیری از عفونت‌ها بلکه در کاهش التهاب مرتبط با بیماری‌های گوارشی و حتی برخی اختلالات سیستمیک مشاهده شده است (۵۸). این ویژگی‌ها همراه با ایمنی نسبی و عدم ایجاد مقاومت گسترده، باکتریوسین‌ها را به کاندیداهای امیدوارکننده برای کاربردهای درمانی در زمینه ایمنی و کنترل التهاب تبدیل کرده است.

باکتریوسین‌ها و سلامت انسان

یکی از چالش‌های اصلی در کاربرد بالینی و غذایی باکتریوسین‌ها پایداری پایین آن‌ها در برابر آنزیم‌های پروتئولیتیک، تغییرات pH و دماهای بالا است که منجر به کاهش فعالیت ضد میکروبی می‌شود (۵۹). سیستم‌های تحویل مبتنی بر لیپوزوم‌ها، به عنوان وزیکول‌های دو لایه فسفولیپیدی گزینه‌ای مؤثر برای انکپسولاسیون باکتریوسین‌هایی مانند نایسین و پدیوسین فراهم کرده‌اند (۶۰). این سیستم‌ها نه تنها بازده انکپسولاسیون بالایی نشان می‌دهند، بلکه رهش کنترل‌شده‌ای ایجاد می‌کنند که فعالیت ضد میکروبی را در برابر پاتوژن‌هایی مانند *لیستریا مونوسیتوژنز* و *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین حفظ می‌کند (۱۶). پوشش‌دهی لیپوزوم‌ها با پلیمرهایی مانند کیتوزان یا آلژینات، پایداری را در محیط‌های اسیدی معده افزایش می‌دهد (۶۰). نانوذرات لیپیدی جامد و نانوحامل‌های لیپیدی ساختاریافته نیز به عنوان حامل‌های جایگزین، مزایای قابل توجهی ارائه می‌دهند. این نانوذرات با ماتریکس لیپیدی جامد یا نیمه‌جامد، حفاظت بهتری در برابر تخریب اکسیداتیو و پروتئولیتیک فراهم می‌کنند (۶۰). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که نانوحامل‌های لیپیدی حاوی نایسین فعالیت ضد بیوفیلمی قوی‌تری نسبت به فرم آزاد دارند. ترکیب این سیستم‌ها با فلزات نانو مانند طلا یا نقره، سینرژیسم ضد میکروبی ایجاد کرده و نفوذ به ماتریکس خارج سلولی بیوفیلم را تسهیل می‌کند (۶۱). روش‌های پوشش‌دهی چندلایه با پلی‌ساکاریدها مانند کیتوزان-آلژینات یا پکتین، یکی از پیشرفت‌های کلیدی است که پایداری گوارشی را بهبود می‌بخشد (۶۰). این

صنعتی، باکتریوسین‌ها اثرات درمانی گسترده‌ای از جمله فعالیت‌های ضدسرطانی، ضدالتهابی، ضدویروسی و تعدیل‌کنندگی ایمنی دارند. این ترکیبات با طیف فعالیت نسبتاً باریک و احتمال پایین ایجاد مقاومت، گزینه‌های امیدوارکننده‌ای در مقابله با سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک هستند. با این حال، پایداری محدود آن‌ها در شرایط فیزیولوژیکی و غذایی، چالشی برای کاربرد گسترده محسوب می‌شود. استفاده از فناوری‌های نوین مانند نانوحامل‌ها و مهندسی ژنتیک، این محدودیت‌ها را کاهش داده و کارایی آن‌ها را افزایش می‌دهد. در مجموع، باکتریوسین‌ها پتانسیل قابل توجهی در توسعه نگهدارنده‌های زیستی نسل جدید و عوامل درمانی هدفمند برای سلامت انسان دارند. توسعه آن‌ها می‌تواند گامی مؤثر در جهت کاهش بحران مقاومت آنتی‌میکروبی و ارتقای سلامت جهانی باشد.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی ندارند.

جایگزینی اسیدهای آمینه حساس به پروتئاز، پایداری پپتید نهایی را افزایش داده و در نتیجه بازده خالص تولید را بهبود می‌بخشد (۶۳). این رویکردها در میزبان‌هایی مانند لاکتوکوکوس لاکتیس، تولید صنعتی نایسین و پدیوسین را عملی کرده‌اند (۶۳). در نهایت استفاده از سیستم‌های درک حدنصاب طبیعی یا مصنوعی برای هماهنگی بیان باکتریوسین با تراکم سلولی، تولید را در فاز ایستا به حداکثر می‌رساند و از اثرات سمی زودرس جلوگیری می‌کند (۶۴). این پیشرفت‌ها بر اساس مطالعات اخیر باکتریوسین‌ها را از ترکیبات آزمایشگاهی به محصولات صنعتی قابل رقابت با آنتی‌بیوتیک‌های شیمیایی تبدیل کرده‌اند.

نتیجه‌گیری

باکتریوسین‌ها به‌عنوان پپتیدهای ضد میکروبی طبیعی، نقشی کلیدی در ارتقای ایمنی و ماندگاری مواد غذایی ایفا می‌کنند و جایگزینی ایمن و زیست‌سازگار برای نگهدارنده‌های شیمیایی محسوب می‌شوند. آن‌ها با مهار پاتوژن‌های غذایی و عوامل فسادزا، کیفیت و ایمنی محصولات غذایی را بهبود می‌بخشند. علاوه بر کاربرد

References

1. Muteeb G, Rehman MT, Shahwan M, Aatif M. Origin of antibiotics and antibiotic resistance, and their impacts on drug development: A narrative review. *Pharmaceuticals*. 2023;16(11):1615.
2. Ahmadishoar S, Pour NK, Sadeghi J, Nahaei MR, Kheirkhah B. Molecular epidemiology of clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by multilocus sequence typing in northwestern (Tabriz) and southern (Kerman) of Iran: The emergence of MRSA ST4848-SCCmec III. *Gene Reports*. 2021;24:101212.
3. Tosas Auguet O, Dean A, Van Kleef E, Bertagnolio S. Global antibiotic resistance surveillance report 2025. 2025.
4. Zimina M, Babich O, Prosekov A, Sukhikh S, Ivanova S, Shevchenko M, et al. Overview of global trends in classification, methods of preparation and application of bacteriocins. *Antibiotics*. 2020;9(9):553.
5. Liang Q, Liu Z, Liang Z, Fu X, Li D, Zhu C, Kong Q, Mou H. Current challenges and development strategies of bacteriocins produced by lactic acid bacteria applied in the food industry. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2025 Jan;24(1):e70038.
6. Gu Q, Yan J, Lou Y, Zhang Z, Li Y, Zhu Z, et al. Bacteriocins: Curial guardians of gastrointestinal tract. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2024;23(1):e13292.

7. Guryanova SV. Immunomodulation, bioavailability and safety of bacteriocins. *Life*. 2023;13(7):1521.
8. Simons A, Alhanout K, Duval RE. Bacteriocins, antimicrobial peptides from bacterial origin: overview of their biology and their impact against multidrug-resistant bacteria. *Microorganisms*. 2020;8(5):639.
9. Gu Q. Structure and Biosynthesis. *Bacteriocins*: Springer; 2023. p. 7-37.
10. Abbasiliasi S, Tan JS, Ibrahim TAT, Bashokouh F, Ramakrishnan NR, Mustafa S, et al. Fermentation factors influencing the production of bacteriocins by lactic acid bacteria: a review. *Rsc Advances*. 2017;7(47):29395-420.
11. Pouresmaeil M, Azizi-Dargahlou S. Factors involved in heterologous expression of proteins in *E. coli* host. *Archives of microbiology*. 2023;205(5):212.
12. Sharma K, Kaur S, Singh R, Kumar N. Classification and mechanism of bacteriocin induced cell death: A review: Bacteriocin classification and their mode action. *Journal of microbiology, biotechnology and food sciences*. 2021;11(3):e3733.
13. Panina I, Taldaev A, Efremov R, Chugunov A. Molecular dynamics insight into the lipid II recognition by type A lantibiotics: Nisin, epidermin, and gallidermin. *Micromachines*. 2021;12(10):1169.
14. Tymoszevska A, Aleksandrak-Piekarczyk T. Subclass IId bacteriocins targeting mannose phosphotransferase system Structural diversity and implications for receptor interaction and antimicrobial activity. *PNAS nexus*. 2024;3(9):pgae381.
15. Telhig S, Ben Said L, Zirah S, Fliss I, Rebuffat S. Bacteriocins to thwart bacterial resistance in gram negative bacteria. *Frontiers in microbiology*. 2020;11:586433.
16. Khorshidian N, Khanniri E, Mohammadi M, Mortazavian AM, Yousefi M. Antibacterial activity of pediocin and pediocin-producing bacteria against *Listeria monocytogenes* in meat products. *Frontiers in microbiology*. 2021;12:709959.
17. Darbandi A, Asadi A, Mahdizade Ari M, Ohadi E, Talebi M, Halaj Zadeh M, et al. Bacteriocins: properties and potential use as antimicrobials. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2022;36(1):e24093.
18. Lahiri D, Nag M, Dutta B, Sarkar T, Pati S, Basu D, et al. Bacteriocin: A natural approach for food safety and food security. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022;10:1005918.
19. Ahmadishoar S, Pour NK, Sadeghi J, Nahaei MR, Kheirkhah B. Genotypic and phenotypic characterisation of clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in two different geographical locations of Iran. *Indian journal of medical microbiology*. 2020;38(2):162-8.
20. Soltani S, Biron E, Ben Said L, Subirade M, Fliss I. Bacteriocin-based synergetic consortia: a promising strategy to enhance antimicrobial activity and broaden the spectrum of inhibition. *Microbiology Spectrum*. 2022;10(1):e00406-21.
21. Antoshina DV, Balandin SV, Ovchinnikova TV. Structural features, mechanisms of action, and prospects for practical application of class II bacteriocins. *Biochemistry (Moscow)*. 2022;87(11):1387-403.
22. Severina E, Severin A, Tomasz A. Antibacterial efficacy of nisin against multidrug-resistant Gram-positive pathogens. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1998;41(3):341-7.

23. De Kwaadsteniet M, Doeschate K, Dicks L. Nisin F in the treatment of respiratory tract infections caused by *Staphylococcus aureus*. Letters in Applied Microbiology. 2009;48(1):65-70.
24. Sutyak KE, Anderson RA, Dover SE, Feathergill KA, Aroutcheva AA, Faro S, Chikindas ML. Spermicidal activity of the safe natural antimicrobial peptide subtilisin. Infectious diseases in obstetrics and gynecology. 2008;2008(1):540758.
25. Zhang L, Tian X, Sun L, Mi K, Wang R, Gong F, et al. Bacterial efflux pump inhibitors reduce antibiotic resistance. Pharmaceutics. 2024;16(2):170.
26. Elshobary ME, Badawy NK, Ashraf Y, Zatioun AA, Masriya HH, Ammar MM, et al. Combating antibiotic resistance: Mechanisms, multidrug-resistant pathogens, and novel therapeutic approaches: An updated review. Pharmaceutics. 2025;18(3):402.
27. Tymoszevska A, Aleksandrak-Piekarczyk T. Studies on the mechanisms of action and development of resistance to class II bacteriocins of Gram-positive bacteria. Postepy Biochemii. 2024 Jul 1;70(2):266-78.
28. Fernandes A, Jobby R. Bacteriocins from lactic acid bacteria and their potential clinical applications. Applied Biochemistry and Biotechnology. 2022;194(10):4377-99.
29. Soltani S, Zirah S, Rebuffat S, Couture F, Boutin Y, Biron E, et al. Gastrointestinal stability and cytotoxicity of bacteriocins from Gram-positive and Gram-negative bacteria: a comparative in vitro study. Frontiers in Microbiology. 2022;12:780355.
30. Chavez TV. Bacteriocins of Gram-positive bacteria: Features and biotherapeutic approach. African Journal of Microbiology Research. 2025.
31. Tanhaeian A, Majidzadeh Heravi R, Pakbaten B. Production of enterocin P by a bioengineered *Pichia pastoris* to control of pathogen bacteria. Journal of Epigenetics. 2024 Apr 20;5(1).
32. Pérez-Ramos A, Madi-Moussa D, Coucheney F, Drider D. Current knowledge of the mode of action and immunity mechanisms of LAB-bacteriocins. Microorganisms. 2021;9(10):2107.
33. Mortzfeld BM, Bhattarai SK, Bucci V. Novel class IIb microcins show activity against Gram-negative ESKAPE and plant pathogens. eLife. 2024;13:RP102912.
34. Marković KG, Grujović MŽ, Koraćević MG, Nikodijević DD, Milutinović MG, Semedo-Lemsaddek T, et al. Colicins and microcins produced by Enterobacteriaceae: characterization, mode of action, and putative applications. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022;19(18):11825.
35. Cui Y, Luo L, Wang X, Lu Y, Yi Y, Shan Y, Liu B, Zhou Y, Lü X. Mining, heterologous expression, purification, antibactericidal mechanism, and application of bacteriocins: A review. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2021 Jan;20(1):863-99.
36. Cavicchioli VQ, de Carvalho OV, de Paiva JC, Todorov SD, Júnior AS, 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. International journal of antimicrobial agents. 2018;51(1):33-7.
37. Dey D, Ema Ti, Biswas P, Aktar S, Islam S, Rinik Ur, et al. Antiviral effects of bacteriocin against animal-to-human transmittable mutated sars-cov-2: a systematic review. Frontiers of Agricultural Science & Engineering. 2021;8(4).
38. Umair M, Jabbar S, Zhaoxin L, Jianhao Z, Abid M, Khan KU, Korma SA, Alghamdi MA, El-Saadony MT, Abd El-Hack ME, Cacciotti I. Probiotic-based bacteriocin:

- immunity supplementation against viruses. An updated review. *Frontiers in Microbiology*. 2022 Jul 26;13:876058.
39. Ghorani M. Antiviral effects of probiotic metabolites. *Iranian Journal of Medical Microbiology*. 2022;16(2):83-97.
 40. Pusch O, Kalyanaraman R, Tucker LD, Wells JM, Ramratnam B, Boden D. An anti-HIV microbicide engineered in commensal bacteria: secretion of HIV-1 fusion inhibitors by lactobacilli. *Aids*. 2006;20(15):1917-22.
 41. Omer AA, Hinkula J, Tran P-T-H, Melik W, Zattarin E, Aili D, et al. Plantaricin NC8 $\alpha\beta$ rapidly and efficiently inhibits flaviviruses and SARS-CoV-2 by disrupting their envelopes. *PLoS One*. 2022;17(11):e0278419.
 42. Bajpai VK, Chandra V, Kim N-H, Rai R, Kumar P, Kim K, et al. Ghost probiotics with a combined regimen: A novel therapeutic approach against the Zika virus, an emerging world threat. *Critical Reviews in Biotechnology*. 2018;38(3):438-54.
 43. Dey D, Ema TI, Biswas P, Aktar S, Islam S, Rinik UR, et al. Antiviral effects of bacteriocin against animal-to-human transmittable mutated SARS-COV-2, a systematic review. *Frontiers of Agricultural Science and Engineering*. 2021;8(4):603-22.
 44. Omer AA, Kumar S, Selegård R, Bengtsson T, Khalaf H. Characterization of novel plantaricin-derived antiviral peptides against flaviviruses. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(3):1038.
 45. Kumar B, Balgir P, 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(8):1-4.
 46. Małaczewska J, Kaczorek-Łukowska E. Nisin A lantibiotic with immunomodulatory properties: A review. *Peptides*. 2021;137:170479.
 47. Ahmadi S, Ghollasi M, Hosseini HM. The apoptotic impact of nisin as a potent bacteriocin on the colon cancer cells. *Microbial pathogenesis*. 2017 Oct 1;111:193-7.
 48. Chen C-L, Tseng P-C, Chao Y-P, Shen T-J, Jhan M-K, Wang Y-T, et al. Polypeptide antibiotic actinomycin D induces Mcl-1 uncanonical downregulation in lung cancer cell apoptosis. *Life Sciences*. 2023;321:121615.
 49. Lewies A, Wentzel JF, Miller HC, Du Plessis LH. The antimicrobial peptide nisin Z induces selective toxicity and apoptotic cell death in cultured melanoma cells. *Biochimie*. 2018;144:28-40.
 50. Preet S, Bharati S, Panjeta A, Tewari R, Rishi P. Effect of nisin and doxorubicin on DMBA-induced skin carcinogenesis a possible adjunct therapy. *Tumor biology*. 2015;36:8301-8.
 51. Suleman M, Yaseen AR, Ahmed S, Khan Z, Irshad A, Pervaiz A, et al. Pyocins and beyond: exploring the world of bacteriocins in *Pseudomonas aeruginosa*. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2025;17(1):240-52.
 52. Baindara P, Gautam A, Raghava G, Korpole S. Anticancer properties of a defensin like class IId bacteriocin Laterosporulin10. *Scientific reports*. 2017;7(1):46541.
 53. Hetz C, Bono MR, Barros LF, Lagos R. Microcin E492, a channel-forming bacteriocin from *Klebsiella pneumoniae*, induces apoptosis in some human cell lines. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99(5):2696-701.
 54. El-Zayat SR, Sibaii H, Mannaa FA. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bulletin of the National Research Centre*. 2019;43(1):1-12.

55. Ahmadishoar S, Kariminik A. Role of toll-like receptor 2 in immune response against *Pseudomonas aeruginosa* and its pathological characteristics: *Pseudomonas aeruginosa* and TLRs. *Indian Journal of Experimental Biology (IJEB)*. 2024;62(09):705-12.
56. Kingkaew E, Tanasupawat S. 1 Application peptides from of antimicrobial lactic acid bacteria in food preservation and human health. *Antimicrobials in Food Science and Technology*. 2023:1.
57. Kingkaew E, Tanasupawat S. Application of antimicrobial peptides from lactic acid bacteria in food preservation and human health. *Antimicrobials in food science and technology*: CRC Press; 2023. p. 1-29.
58. Huang F, Teng K, Liu Y, Cao Y, Wang T, Ma C, et al. Bacteriocins: potential for human health. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021;2021(1):5518825.
59. Liang Q, Liu Z, Liang Z, Fu X, Li D, Zhu C, et al. Current challenges and development strategies of bacteriocins produced by lactic acid bacteria applied in the food industry. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2025;24(1):e70038.
60. Sadeghi A, Katouzian I, Ebrahimi M, Assadpour E, Tan C, Jafari SM. Bacteriocin-like inhibitory substances as green bio-preservatives; nanoliposomal encapsulation and evaluation of their in vitro/in situ anti-Listerial activity. *Food Control*. 2023;150:109725.
61. Walsh L, Johnson CN, Hill C, Ross RP. Efficacy of phage-and bacteriocin-based therapies in combatting nosocomial MRSA infections. *Frontiers in molecular biosciences*. 2021;8:654038.
62. Mathiesen G, Axelsson L, Eijssink VG. Heterologous protein production in *Lactobacillus (plantarum)* using pSIP vectors. *Insoluble Proteins: Methods and Protocols*: Springer;2022 .p. 205-17.
63. Zhao J, Shi F, Huang Y, Hou Y, Jin P, Hu S-Q. Total biosynthesis of circular bacteriocins by merging the genetic engineering and enzymatic catalysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2024;72(37):20547-56.
64. Meng F, Zhao H, Nie T, Lu F, Zhang C, Lu Y, et al. Acetate activates *Lactobacillus* bacteriocin synthesis by controlling quorum sensing. *Applied and environmental microbiology*. 2021;87(13):e00720-21.