POTENSI, KEAMANAN DAN TANTANGAN PENERAPAN BAKTERIOSIN SEBAGAI AGEN BIOPRESERVATIF PANGAN: SEBUAH TELAAH

Potential, Safety and Challenges of Application of Bacteriocins as Food Biopreservation Agent : A Review

Muhammad Alfid Kurnianto*, Rahmawati, Hadi Munarko
Program Studi Teknologi Pangan, Fakultas Teknik,
Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jawa Timur, Indonesia
*e-mail: m.alfid.tp@upnjatim.ac.id

ABSTRAK

Kontaminasi mikroba pada produk pangan dapat diminimalisir melalui penggunaan senyawa antimikroba, baik alami dan sintetik. Namun, penggunaan senyawa antimikroba sintetik pada bahan pangan mulai digantikan oleh senyawa antimikroba alami. Salah satu jenis antimikroba alami yang aman digunakan yaitu bakteriosin. Bakteriosin merupakan senyawa antimikroba yang diproduksi oleh bakteri Gram positif dan Gram negatif. Studi mengenai bakteriosin telah banyak dilakukan, terutama yang berkaitan dengan karakteristik dan jenis-jenis bakteriosin. Selain itu, evaluasi toksisitas dan keamanan bakteriosin serta aplikasi dan tantangan penggunaan bakteriosin pada bidang pangan juga menjadi objek penelitian. Namun, perkembangan penelitian bakteriosin yang mencakup berbagai aspek tersebut belum banyak dieksplorasi. Oleh karena itu, pada artikel ini dilakukan penelaahan mengenai bakteriosin yang tercakup dalam tiga aspek utama, yaitu (1) karakteristik dan klasifikasi bakteriosin, (2) potensi dan tantangan aplikasi bakteriosin pada produk pangan, serta (3) evaluasi toksisitas dan kriteria keamanan bakteriosin.

Kata kunci : Peptida antimikroba, antibakteri, pengawet alami, bakteri asam laktat, nisin

ABSTRACT

Microbial food contamination can be minimised by using antimicrobial substances, either natural or synthetic. However, the use of synthetic antimicrobial substances has been shifted to the use of natural ones. One of the natural antimicrobial substances which is safe is bacteriocins produced by Gram-positive and Gram-negative bacteria. The studies about bacteriocins have been remarkably conducted, especially with regards to its characteristics and classification. Besides, toxicity and safety evaluation of bacteriocins in food materials have been examined. Nevertheless, the research development of bacteriocins which covers various aspects have not been extensively explored. Therefore, this overview provides the detail information about bacteriocin, including (1) characteristics and classification, (2) potencies and constraints in its application on food products, as well as (3) toxicity and safety criteria of bacteriocins.

Keywords : *Antimicrobial peptide, antibacterial, natural preservative, lactic acid bacteria, nisin*

PENDAHULUAN

Mutu dan keamanan pangan merupakan hal yang utama (Surati, 2021). Salah satu masalah dalam menjamin hal tersebut adalah kontaminasi bakteri. Kontaminasi bakteri dapat menyebabkan penurunan mutu dan masalah keamanan pangan (Meldrum et al., 2009; Siroli et al., 2015). Berdasarkan resiko dan bahaya tersebut, strategi pencegahan dan pengendalian dibutuhkan. Salah satu strategi yang banyak dipilih adalah penggunaan antimikroba sintetik. Agen antimikroba sintetik banyak dipilih karena memiliki harga yang terjangkau, ketersediaan yang relatif banyak dengan efektivitas yang tinggi (Prakash et al., 2018). Namun, seiring dengan kesadaran konsumen terhadap kesehatan yang semakin meningkat dan berkembangnya tren gaya hidup sehat membuat makanan 'alami' tanpa tambahan bahan kimia sintetik menjadi lebih menarik dan penggunaan agen antimikroba sintetik mulai ditinggalkan (Soltani et al., 2021). Oleh karena itu, diperlukan alternatif agen antimikroba alami yang aman, tidak menimbulkan dampak negatif pada kesehatan dan memiliki efektivitas yang baik. Salah satu agen antimikroba alami yang dapat digunakan untuk menggantikan penggunaan agen antimikroba sintetik yaitu bakteriosin (Surati, 2021).

Bakteriosin merupakan peptida dengan berat molekul rendah dengan sifat antimikroba yang disintesis secara ribosomal dan disekresikan oleh berbagai bakteri, baik Gram-positif ataupun Gram-negatif (Morton et al., 2015; Zgheib et al., 2020). Studi menunjukkan bakteri Gram-positif dan Gram-negatif seperti dari kelompok bakteri asam laktat (*Lactobacillus, Lactococcus, Streptococcus, Enterococccus, Leuconostoc*, dan *Pediococcus*), *Bacillus* sp., *Streptomyces* sp., *E. coli, Shigella, Serratia, Klebsiella* dan *Pseudomonas* mampu memproduksi bakteriosin (Kurnianto et al., 2021; Lim et al., 2016; Karpiński & Szkaradkiewicz, 2013). Bakteriosin produksi bakteri Gram-positif terutama dari BAL cenderung lebih disukai karena status keamanannya (Abbasiliasi et al., 2018). Selain itu bakteriosin yang diproduksi oleh BAL memiliki beberapa sifat yang mendukung aplikasinya pada pangan, seperti: (i) tidak aktif dan tidak bersifat toksik pada sel eukariotik, (ii) dapat di inaktivasi oleh enzim protease pada pencernaan sehingga memiliki sediki pengaruh terhadap mikrobiota usus, (iii) memiliki stabilitas yang baik terhadap pH dan panas tinggi, (iv) mampu menghambat pertumbuhan bakteri pembusuk ataupun patogen pangan, serta (v) memiliki mode aksi pada membran sitoplasma bakteri sehingga tidak menimbulkan resistensi silang dengan antibiotik (Gálvez et al., 2007; Gharsallaoui et al., 2016).

Ulasan ini dibuat berdasarkan studi pustaka yang mencangkup pembaharuan pengetahuan terkait bakteriosin seperti definisi, klasifikasi, dan karakteristik. Selain itu, ulasan ini juga akan memaparkan potensi, evaluasi toksisitas dan kriteria keamanan, aplikasi dan tantangan dalam pengalikasian bakteriosin pada pangan.

BAKTERIOSIN

Bakteriosin merupakan peptida berberat molekul rendah, bersifat kationik dan hidrofobik yang dihasilkan oleh bakteri secara ribosomal dengan kemampuan menghambat bakteri lain yang berkerabat dekat tanpa mempengaruhi strain produsen (Md Sidek et al., 2018; Walsh et al., 2015). Bakteriosin dari berbagai bakteri telah dilaporkan aktif melawan beragam bakteri patogen dan pembusuk pada pangan seperti *E. coli, S. aureus, L. monocytogenes,* hingga *Salmonella* sp. (Kurnianto et al., 2021). Bakteriosin disintesis oleh gen penghasil bakteriosin sebagai prekursor yang selanjutnya mengalami modifikasi pasca translasi (Morton et al., 2015). Gen penghasil bakteriosin biasanya terletak dalam kluster operon yang tersimpan dalam genom, plasmid atau elemen genetik bergerak lainnya. Ekspresi dari operon ini dapat diinduksi oleh kehadiran peptida *auto-inducer* (Uzelac et al., 2015). Pada umumnya, ekspresi gen bakteriosin diatur oleh sistem regulasi dua komponen (Flynn et al., 2002). Salah satu bakteriosin yang diekspresikan dengan mengaktifkan sIstem regulasi dua komponen adalah nisin (Uzelac et al., 2015).

Meskipun bakteriosin merupakan produk metabolisme yang dihasilkan oleh bakteri dan memiliki sifat bakterisida yang hampir sama dengan antibiotik, tetapi terdapat perbedaan yang signifikan antara bakteriosin dengan antibiotik (Perez et al., 2014). Perbedaan tersebut membuat aplikasi bakteriosin dan antibiotik sangat berbeda. Penggunaan antibiotik sebagai bahan tambahan pangan bersifat illegal, sementara bakteriosin umumnya dianggap *food-grade* karena berasosiasi dengan BAL (Balciunas et al., 2013; Chandrakasan et al., 2019). Perbedaan antara bakteriosin dan antibiotik konvensional dirangkum pada Tabel 1.

Bakteriosin secara alami diproduksi oleh bakteri untuk memberikan keunggulan kompetitif terhadap bakteri kompetitor (Morton et al., 2015). Riley & Wertz (2002) menyatakan bahwa 99% bakteri dapat menghasilkan setidaknya satu jenis bakteriosin. Bakteri Gram-positif seperti bakteri asam laktat, *Bacillus* sp., *Staphylococcus* sp., dan *Streptomyces* sp., hingga bakteri Gram-negatif seperti *E. coli* dan *Shigella* sp. diketahui dapat menghasilkan bakteriosin (Kurnianto et al., 2021; Md Sidek et al., 2018). Namun, bakteriosin produksi

Tabel 1. Perbedaan antara bakteriosin dan antibiotik konvensional

No	Karakteristik	Bakteriosin	Antibiotik
1	Mekanisme biosintetik	Ribosomal (metabolit primer)	Metabolit sekunder
2	Sifat protein	Sensitif terhadap enzim protease	Tidak sensitif terhadap enzim protease
3	Bioaktivitas dan spesifisitas	Mayoritas berspektrum sempit	Berspektrum luas
4	Stabilitas terhadap panas	Stabil	Tidak stabil
5	pH optimal aktivitas	Kisaran pH luas	Kisaran pH sempit
6	Sifat sensoris (warna/rasa/aroma)	Tidak memiliki warna/rasa/aroma	Memiliki warna/rasa/aroma
7	Toksisitas terhadap sel eukariotik	Tidak toksik	Toksik

8	Mode aksi	Pembentukan pori dan penghambatan biosintesis dinding sel	Membran sel atau komponen interseluler
9	Aplikasi	Pangan dan Klinis	Klinis

Referensi: Gradisteanu Pircalabioru et al., (2021); Perez et al., (2014)

bakteri Gram-positif terutama dari bakteri asam laktat cenderung lebih disukai. Hal ini disebabkan karena bakteri asam laktat dan produk yang dihasilkannya umumnya dianggap aman atau GRAS (*generally recognized as safe*) untuk manusia (Cotter et al., 2005; Perez et al., 2014). Status keamanan menjadi sangat penting mengingat bakteriosin dapat diaplikasikan dalam banyak hal seperti sebagai bahan pengawet pangan hingga agen teraupetik atau obat-obatan (Perez et al., 2014).

KLASIFIKASI DAN KARAKTERISTIK BAKTERIOSIN

Secara umum, bakteriosin memiliki beberapa karakteristik seperti massa molekul berkisar rendah, tersusun dari 20 – 60 asam amino, sangat sensitif terhadap enzim protease, lantibiotik dan non-lantibiotik, bersifat kationik dan hidrofobik, memiliki aktivitas optimum pada kisaran pH 3.0 – 7.0, dan stabil terhadap suhu tinggi (Ahmad et al., 2017; Lei et al., 2019; Walsh et al., 2015). Bakteriosin bermassa molekul rendah (<10 kDa) memiliki sifat termostabilitas yang baik, sebaliknya bakteriosin bermassa molekul besar (>10 kDa) memiliki termostabilitas yang buruk (Ahmad et al., 2017). Sifat kationik dan hidrofobik berperan dalam mekanisme aksi bakteriosin terhadap bakteri target (Huang et al., 2010).

Karakteristik bakteriosin yang beragam menyebabkan sistem klasifikasi bakteriosin diperlukan (Cotter et al., 2013; S. C. Yang et al., 2014). Beberapa sistem klasifikasi bakteriosin telah dilaporkan. Mayoritas bakteriosin diklasifikasikan menjadi dua hingga empat kelas berdasarkan sifat fisikokimia (Cotter et al., 2013; Drider et al., 2006). Klasifikasi bakteriosin pertama dilakukan oleh Klaenhammer (1993) yang membagi bakteriosin menjadi 4 kelas. Namun beberapa studi menunjukkan bahwa bakteriosin kelas merupakan hasil pemurnian parsial sehingga tidak termasuk dalam kelas baru bakteriosin (Cleveland et al., 2001). Oleh karena itu, Drider et al. (2006) mengajukan sistem klasifikasi bakteriosin baru berdasarkan sifat fisikokimia yang membagi bakteriosin menjadi tiga kelas (Tabel 2).

Perkembangan studi bakteriosin yang pesat menyebabkan sistem klasifikasi bakteriosin mengalami perubahan. Perubahan dilakukan untuk dengan mempertimbangkan beberapa faktor seperti perkembangan pada peptida yang disintesis secara ribosom dan peptida *ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides* (RiPPs) (Arnison et al., 2014). Berdasarkan pada pertimbangan tersebut, diusulkan klasifikasi bakteriosin menjadi dua kelas besar yaitu kelas I dan kelas II (Table 3). Klasifikasi bakteriosin menjadi dua kelas dinilai lebih

Tabel 2. Klasifikasi bakteriosin menjadi tiga kelas berdasarkan sifat fisiko-kimia

Kelas		Karakteristik	Contoh	Bakteri Produser	Spektrum antimikroba	Ref.
I	Ia	Lantibiotik, berat molekul <5 kDa, memiliki asam amino lanthionine, dan β-1 methyllanthionine	Nisin	*L. lactis*	Bakteri Gram positif	a
	Ib	Lantibiotik Carbacyclic yang mengandung labyrinthin dan labionin	Labyrintho-peptin A1	*Actinomadura namibiensis*	HIV, HSV	b
	Ic	Sactibiotics (antibiotic yang mengandung sulfur dan alfa-karbon)	Thuricin CD	*B. thuringiensis*	Bakteri Gram positif	c
II	IIa	Peptida kecil tahan panas, disintesis dalam bentuk precursor yang diproses setelah residu 2 glisin	Pediocin PA-1, leucocin A sakacins A dan P,	*P. pentosaceus, P. acidilactici, L. sakei*	Bakteri Gram positif dan Gram negatif	d, e
	IIb	Memiliki 2 peptida yang berbeda untuk membentuk kompleks poration aktif	Lactococcins G, plantaricin EF dan JK	*L. lactis subsp. cremoris, L. plantarum*	Bakteri Gram positif	f
	IIc	Bakteriosin sirkular	Gassericin A, garvicin ML enterocin AS-48,	*L. gasseri,, L. garvieae, E. faecalis*	Bakteri Gram positif	g, h
	IId	Tidak dimodifikasi, linear, non-pediocin-like	Bactofencin A	*L. salivarius, L. lactis subsp. lactis*	Bakteri Gram positif	i, j
III		Memiliki molekul besar dan sensitif pada suhu tinggi	Helveticin M, helveticin J, enterolysin A	*L. crispatus, L. helveticus, E. faecalis*	Bakteri Gram positif dan Gram negatif	k

Referensi: [a]Le Lay et al. (2016); [b]Férir et al., (2013); [c]Mathur et al., (2017); [d]Kumariya et al., (2019); [e]Balay et al., (2017); [f]Ekblad et al., (2017); [g]Pandey & Singh (2013); [h]Burgos et al., (2014); [i]O' Connor et al., (2018); [j]Uzelac et al. (2015); [k]Sun et al., (2019).

sederhana, berlaku pada seluruh bakteriosin, dan hanya mempertimbangkan peptida dan bukan protein (Soltani et al., 2021). Zouhir et al., (2010) jugq mengusulkan sistem klasifikasi berdasarkan sekuen asam amino terkonservasi dan data struktural peptida (Tabel 4). Sistem klasifikasi ini dilaporkan mampu mengklasifikasikan >70% bakteriosin yang telah diketahui hingga saat ini.

APLIKASI BAKTERIOSIN PADA PANGAN

Saat ini bakteriosin telah diaplikasikan secara luas mulai dari sektor pangan hingga kesehatan (Soltani et al., 2021; Timothy et al., 2021; S. C. Yang et al., 2014). Pada sektor pangan, bakteriosin memiliki potensi yang sangat vital terutama dengan semakin berkembangnya tren gaya hidup sehat. Tren tersebut mengakibatkan permintaan konsumen terhadap pangan segar atau pangan yang diproses minimal semakin meningkat (Ahn et al., 2017; Jinjin Pei et al., 2020; Wayah & Philip, 2018). Hal ini menjadi perhatian, mengingat pangan tersebut terkait dengan penyakit bawaan pangan (Ramos et al., 2013; Sant'Ana et al., 2011; Siroli et al., 2015). *Center for Disease Control and*

Tabel 3. Klasifikasi bakteriosin menjadi dua kelas berdasarkan sifat fisiko-kimia

	Kelas	Karakteristik	Contoh	Bakteri Penghasil
I	Lantibiotik	Mengandung dehydroamino acid (lanthionine and 3-methyl-lanthionine) hasil dehidrasi serin dan treonin	Nisin Mersacidin Mutacin 1140	*L. lactis* *Bacillus sp.* *S. mutans*
	Sactibiotik	Mengandung sulphur ke α-carbon linkage	Subtilosin A	*B. subtilis*
	Linaridin	Peptida linear mengandung dehydroamino acid (dehydrobutyrine), allo-isoleucine, N-terminal N,N-dimethyl-alanine and C-terminal 2-aminovinyl-D-cysteine (Avi-Cys)	Cypemycin	*Streptomyces sp.* OH-4156
	Thipeptida	Peptida makrosiklik yang mengandung ring nitrogen dan oxazole/thiazole, dan dehydroamino acid	Thiostrepton	*Streptomyces azureus*
	Glycocin	Mengandung S-glucosylated sistin yang terhubung ke ikatan disulfida	Sublancin	*Bacillus subtilis* 168
	Peptida sirkular	Peptida tunggal siklik N-to-C yang tidak dimodifikasi	Enterocin AS-48	*Enterococcus faecalis* S48
	Linear azol(in)e containing peptide	Peptida linear mengandung kombinasi thiazole dan oxazole	Microcin B17 Listeriolysin S	*E. coli* *Listeria monocytogenes*
	Bottromysin	Peptida makrosiklik dengan ekor linear	Bottromycin A2	*S. bottropensis*
	Cyanobactin	Peptida makrosiklik mengandung azol(in)e heterosiklik dan D-sterocentres	Pettalamide A	*Procholoron spp.*
	Peptida lasso	Peptida yang mengandung hanya asam amino tidak termodifikasi	Microcin J25	*E. coli*
	Peptida nucleotide	Mengandung bagian nukleotida	Microcin C	*E. coli*
	Peptida siderophore	Mengandung non-ribosomal siderophore	Microcin E492	*Klebsiella pneumonia*
II	Pedicoin-like single peptide	Mengandung sekuen consensus yaitu YGNGV dan memiliki aktivitas antilisterial	Pediocin PA-1	*Pediococcus acidilactici*
	Unmodified single peptide	Peptida tunggal linear tidak termodifikasi, dan tidak mengandung sekuen consensus YGNGV	Epidermicin NI01 Lactococcin A	*Staphylococcus epidermidis* *S. cremoris*
	Two-peptide	Memerlukan dua atau lebih peptida tidak termodifikasi	Plantaricin F Lactacin F	*L. plantarum* *L. johnsonii*

Referensi: Cotter et al., (2013); Soltani et al., (2021)

Prevention mengonfirmasi sebanyak 1797 kasus kejadian luar biasa (*outbreaks*) yang ditularkan melalui pangan terjadi di Amerika Serikat, yang mana sebanyak 228 (12.7%) kasus terkait dengan pangan segar atau proses minimal (CDC, 2017). *Listeria monocytogenes, Escherichia coli, Staphylococcus* spp. dan *Salmonella enterica* merupakan beberapa bakteri patogen yang mayoritas terkait dengan kasus *outbreaks* tersebut (Carstens et al., 2019). Oleh karena itu, bakteriosin memegang peran vital sebagai agen antimikroba karena memiliki aktivitas dan keamanan yang baik (Cavera et al., 2015; Md Sidek et al., 2018).

Bakteriosin dapat diaplikasikan pada pangan dengan beragam metode, baik secara *in-situ* maupun *ex-situ*. Secara *ex-situ,* bakteriosin diproduksi dengan menanamkan galur produsen dalam fermentor industri berisi medium produksi,

serta diikuti dengan pemrosesan dan pemulihan yang memadai. Dalam bentuk ekstrak kasar bakteriosin dianggap sebagai bahan, hal ini disebabkan galur bakteri produsen ditumbuhkan pada substrat produksi *food-grade* (Balciunas et al., 2013). Dalam bentuk serbuk bioaktif, umumnya bakteriosin tercampur dengan senyawa antimikroba lain seperti asam organik. Sementara itu, bakteriosin bentuk semi-murni atau murni memerlukan persetujuan khusus dari regulator untuk diaplikasi sebagai bahan pengawet pada pangan (Balciunas et al., 2013; Vijay Simha et al., 2012). Saat ini, hanya nisin (Nisaplin®, Danisco; Chrisin®, Chris Hansen; Delvo®Nis, DSM) dan Pediosin PA-1 (Microgard™, ALTA 2431, Quest) sebagai bakteriosin telah dilisensikan dan dikomersialisasi sebagai sebagai pengawet alami makanan (Shin et al., 2016; Soltani et al., 2021; Vijay Simha et al., 2012). Berbeda dari *ex-situ*, secara *in-situ* produksi bakteriosin dilakukan dengan menginokulasikan galur bakteri bakteriosinogenik (Gálvez et al., 2007). Aplikasi bakteriosin secara *in-situ* menawarkan beberapa keuntungan seperti regulasi, biaya lebih murah dan fungsi ganda dari galur bakteri produsen yaitu sebagai kultur starter dan pengawet makanan (Gálvez et al., 2007). Contoh-contoh bakteriosin semi-murni atau murni, serbuk bioaktif dan galur penghasil bakteriosin yang tersedia secara komersial serta aplikasinya pada pangan dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 4. Klasifikasi bakteriosin menjadi 12 kelas berdasarkan struktur sekuen asam amino

Kelas		Sekuen asam amino konsensus	Jenis bakteriosin
I	1a	GXXCTLXXEC	Mersacidin, Plantaricin W, Lacticin 3147 A1,
	1b	GVX2TXSH / YECX2NS / TW / FQ / AF / HV / LA / FTCC	Mutacin 2, bacteriocin J46, ruminococcin A, streptococcin AFF22, mutacin H29B, variacin,
2		CX2SCSXGPXTX2CDGNTK	Duramycin C, ancovenin, cinnamycin,
3	3a	YGNGVYCNX2KCWVX8I	Lactococcin MMFII, enterocin SEK4, divergicin M35, enterocin A, bavaricin MN, carnobacteriocin BM1,
	3b	KYYGNGVXCXKX2CXVXW	Carnobacteriocin B2, listeriocin 743A, bavaricin A, sakacin P, , enterocin CR35, mundticin KS,
4	4a	SXSLCTPGCXTGALX2CX3TXTCXI	Subtilin, nisin Z, nisin A,
	4b	SX3CTPGCAXTGSFNSYCC	Streptin, gallidermin, mutacin B-Ny 266, mutacin 1140,
5		KATRX2TVSCK	Epicidin 280, Pep 5,
6		SX3CPTTKC X3C	Lacticin 3147 A2, Plantaricin W β, cytolysin,
7		VX2CAS	Plantaricin 1.25 β Acidocin J 1132 β,
8		GGLX2IPXGPLXWXAGXAXV	Carnobacteriocin A, enterocin B
9		CGPACX3GAHYXPIXWX2VTAATGGFGKIRK	Plantaricin S α, gassericin T, lacticin F
10		GXWGX6GGAAXGGX2GY	Lacticin F LafX, lactobin A, acidocin LF 221B
11		GX2GX2QX3 / DFX2GX3GI	Divergicin 750, Lactocin 705,
12		WX9GX3G	Lactococcin G β, PlnJ, sublancin 168

Referensi: Zouhir et al., (2010)

Bakteriosin telah diaplikasikan pada berbagai jenis pangan seperti daging dan olahannya, susu dan olahannya, sayuran, buah-buahan, hingga makanan laut (Todorov et al., 2011; E. Yang et al., 2012). Pada daging, susu, dan makanan laut beserta produk olahannya, *L. monocytogenes* menjadi masalah keamanan pangan utama. Hal ini terkait dengan *L. monocytogenes* yang terlibat dalam beberapa kasus kejadian luar biasa terkait pangan yang mengakibatkan penyakit serius hingga kematian (Chen & Hoover, 2003).

Tabel 5. Bakteriosin semi-murni/murni, serbuk bioaktif dan kultur bakteri yang tersedia secara komersial

Kategori Aplikasi				
Mikroorganisme yang hadir	Antimikroba yang hadir	Target mikroorganisme dan/atau aplikasinya	Nama komersial	Perusahaan
Bakteriosin murni atau semi-murni				
	Nisin A	Kontrol terhadap bakteri Gram-positif dan/atau spora di produk susu, daging, rerotian dan minuman	Nisaplin	Danisco
	Nisin	Kontrol terhadap bakteri Gram-positif dan atau spora pada daging, sosis dan keju	Chrisin	Chr. Hansen
	Nisin		Delvo Nis	DSM
	Pediosin	Kontrol terhadap *Listeria monocytogenes* pada daging	Alta-2341	Kerry
Bubuk bioaktif				
	Campuran antimikroba	Kapang, khamir, bakteri, spora	MicroGARD fermentates	DuPont
	Kultur susu dari fermentasi	Perlindungan dan pencegahan makanan untuk produk rerotian, susu, daging, *plant-based meat*	DuraFresh	Kerry
	Portofolio yang terbuat dari gandum, beras dan makanan lain yang difermentasi	Perlindungan dan pencegahan makanan untuk produk rerotian	UpGrade	Kerry
Kultur produsen bakteriosin				
Lactococcus lactis subsp. lactis B5-10	Nisin A	Mencegah *late-blowing* dan *off-flavors* pada pangan yang disebabkan kehadiran *Clostridium* di susu, cottage, feta dan keju tua	BioSafe	Chr. Hansen
Pediococcus acidilactici + *Staphylococcus carnosus* + *Lactobacillus casei*		Kontrol terhadap *L. monocytogenes* (salami italia)	Bactoflavor flora italia	Chr. Hansen
Pediococcus acidilactici		Kontrol terhadap *L. monocytogenes* (daging fermentasi)	SafePro B-LC-20	Chr. Hansen
Propionibacterium freudenreichii DSM 705 + *Lactobacillus rhamnosus* DSM 7061	Bakteriosin yang tidak terdefinisikan	Mengambat kapang pada keju cottage	HOLDBAC	DuPont

Kategori Aplikasi				
Mikroorganisme yang hadir	Antimikroba yang hadir	Target mikroorganisme dan/atau aplikasinya	Nama komersial	Perusahaan
Lactobacillus plantarum + *Staphylococcus carnosus*	Plantaricin dan carnosine	Kontrol *L. monocytogenes* (sosis fermentasi dan ham)	ALCMix1	Danisco DuPont
Kultur starter hidup prospektif		Perlindungan & pencegahan pada daging dan produk *plant-based*	Saga	Kerry
Kultur starter hidup prospektif		Perlindungan dan pencegahan pada produk susu		Kerry

Referensi: Chikindas et al., (2019); López-Cuellar et al., (2016)

Berdasarkan studi, nisin diketahui efektif menghambat *L. monocytogenes* pada daging dan produk turunannya dengan konsentrasi hambat minimum (KHM) 0.2 µg mL^{-1} (Fu et al., 2018). Selain nisin, bakteriosin lain yang mampu menghambat *L. monocytogenes* adalah siklik enterocin AS-48, enterocin A dan B, enterocin L50, pediocin MCH14, pediocin PA-1, Aureocin A70 dan Mycocin (Barbosa et al., 2017; Ng et al., 2020). Pada buah dan sayur, dan produk olahannya, beberapa bakteriosin seperti nisin, enterocin AS-48, dan enterociin CCM 4231 juga mampu mengkontrol pertumbuhan dan *L. monocytogenes, B. licheniformis*, *Clostridium* sp., *Bacillus* sp., *S. aureus*, hingga *A. acidoterrestris* (Settanni & Corsetti, 2008).). Enterocin AS-48 dengan konsentrasi 3 – 6 µg/mL mampu menghambat *B. coagulans* pada nanas kaleng (Lucas et al., 2006). Studi terkait aplikasi bakteriosin pada daging, susu, makanan laut dan produk olahan serta aktivitas biologisnya dapat dilihat pada Tabel 6.

TANTANGAN APLIKASI BAKTERIOSIN PADA PANGAN

Meskipun bakteriosin memiliki aktivitas hambat yang menjanjikan terhadap organisme target di media kultur, pengujian dengan mengaplikasikan langsung bakteriosin pada pangan tetap harus dilakukan untuk memastikan efektivitasnya (Silva et al., 2018). Secara umum, Surati (2021) menyebutkan terdapat empat tantangan dalam pengaplikasian bakteriosin pada pangan yaitu bakteriosin yang mudah terdegradasi oleh enzim protease (Ben Said et al., 2019; Simons et al., 2020), aktivitas bakteriosin yang sangat dipengaruhi oleh matriks pangan dan faktor lingkungan (Ben Said et al., 2019; Moračanin et al., 2013), timbulnya bakteri yang resisten terhadap bakteriosin dan biaya produksi bakteriosin yang mahal. Faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan efektivitas bakteriosin yang jauh lebih rendah pada sistem pangan dibandingkan media kultur (de Freire Bastos, et al., 2015). Studi Schillinger et al., (1996) melaporkan bahwa setidaknya dibutuhkan penambahan bakteriosin dengan konsentrasi sepuluh kali lipat lebih tinggi untuk mendapatkan efektivitas penghambatan yang setara.

Beragam faktor pembatas tersebut sangat berpengaruh terhadap kemampuan biopreservasi pangan oleh bakteriosin (Soltani et al., 2021). Oleh karena itu, dibutuhkan strategi untuk meningkatkan efektivitas dan efisiensi aplikasi bakteriosin pada pangan. Teknik enkapsulasi bakteriosin, penambahan bakteriosin ke dalam lapisan film, dan aplikasi teknologi rintangan (*hurdle technology*) merupakan beberapa cara yang dapat dilakukan. Teknik penambahan bakteriosin dalam film dapat meningkatkan aktivitas dan stabilitas bakteriosin dalam sistem pangan (Chandrakasan et al., 2019; Salgado et al., 2013). Beragam penelitian telah melaporkan potensi penggunaan bakteriosin dalam lapisan film kemasan untuk mengontrol bakteri patogen bawaan pangan seperti *L. monocytogenes* (Ibarguren et al., 2015; Narsaiah et al., 2015). Studi menunjukkan plantaricin BM1 yang diaplikasikan sebagai *coating* pada permukaan *ham* telah terbukti lebih efektif dalam menghambat *L. monocytogenes* dibandingkan dengan dicampurkan langsung dalam *ham*. Studi lain oleh Narayanan et al., (2013) menunjukkan penggunaan pediocin dan eugenol yang dimasukkan dalam film dapat bekerja secara sinergis dan aktif untuk mencegah kontaminasi makanan.

Enkapsulasi merupakan teknologi yang memberikan perlindungan bakteriosin terhadap berbagai faktor seperti matriks pangan (pemanasan, kelembaban dan perubahan pH), dan degradasi enzim pada gastrointestinal. Selain itu, enkapsulasi juga mampu meningkatkan stabilitas dan aktivitas bakteriosin dalam jangka waktu lama,

Tabel 6. Penerapan bakteriosin pada beragam produk seperti daging, susu, makanan laut dan produk olahannya

Bakteriosin	Produk	Aktivitas antimikroba	Ref.
Nisin	Potongan *cooked ham* yang dikemas vakum	Aktivitas anti-*Listeria*	a
Sakacin Q	Daging	Aktivitas anti-*Listeria*	b
Enterocin	Sosis fermentasi asam rendah	Aktivitas anti-*Listeria* dan *Salmonella*	c
Lactocin	Beef segar dikemas vakum	Aktivitas anti-*Listeria* dan menghambat *Brochotrix thermosphacta*	d
Bacteriocin MT104	Sosis sapi	Aktivitas anti-*Listeria*	e
Aureocin A70	Susu skim	Aktivitas anti-*Listeria*	f
Natamycin	Keju dan susu segar	Aktivitas terhadap kapang dan khamir	g
Lactococcin BZ	Susu skim dan susu *full-fat*	Aktivitas anti-*Listeria*	h
Pediocin PA-1	Susu kedelai	Aktivitas anti-*Listeria*	i
	Salad dressing	Aktivitas anti-*Listeria*	j
	Ikan fillet		
Enterocin EJ97	Sayuran	Aktivitas anti *B. macrolides*, *B. maroccanus* dan *B. cereus.*	k
	Puree buah		l
Enterocin A-48-32	Buah kaleng dan sayuran	Aktivitas anti *B. coagulans*	m
	Apel cider	Aktivitas anti *B. licheniformis*	
	Jus buah	Aktivitas anti *A. acidoterrestris*	n
Plantaricin F12	Makanan laut	Aktivitas terhadap bakteri pembusuk	o

Bacteriocin dari C. piscicola	Daging ikan dikemas vakum	Aktivitas anti-*Listeria*	p
Bakteriosin dari Carnobacterium divergens	*Smoked salmon*	Aktivitas anti- *Listeria*	q
Bificin C6165	Jus buah	Aktivitas anti *A. acidoterrestris*	r
Bovicin HC5	Pulp manga	Aktivitas anti *A. acidoterrestris*, *Bacillus cereus, Clostridium tyrobutyricum*	s
Enterocin AS48	Jus buah, buah mentah	Aktivitas terhadap *A. acidoterrestris*	t
Enterocin 416K1	Buah siap makan	Aktivitas anti- *Listeria*	u
Pediocin	Papaya proses minimal	Bakteri mesofilik dan kapang	v

Referensi: [a]Kalschne et al., (2014); [b]Rivas et al., (2014); [c]Ananou et al., (2010); [d]Castellano & Vignolo, (2006); [e]Turgis et al., (2012); [f]Carlin Fagundes et al., (2016); [g]Duchateau & van Scheppingen, (2018); [h]Yildirim et al., (2016); [i]Devi et al., (2014); [j]Somkuti & Steinberg, (2003); [k]García et al., (2004); [l]Hata et al., (2010); [m]Lucas et al., (2006); [n]Burgos et al., (2014); [o]Mohamed et al., (2019); [p]Schöbitz et al., (1999); [q]Brillet et al., (2004); [r]J. Pei et al., (2013); [s]De Carvalho et al., (2007); [t]Molinos et al., (2008); [u]Anacarso et al., (2011); [v]Narsaiah et al., (2015).

Tabel 7. Aplikasi *hurdle technology* dalam meningkatkan efektivitas dan efisiensi bakteriosin

Bakteriosin	Faktor kombinasi	Aplikasi / Bakteri target	Ref.
Enterocin	Carvacrol	*S. aureus*	a
	Pemanasan 95^{o}C	Spora *Bacillus licheniformis*	b
	Pulsed electric field	*L. diolivorans* pada jus apel	c
	Nisin, tekanan tinggi, cinnamon, dan minyak clove	*S. aureus* pada *rice pudding*	d
	High hidrostatik pressure	*Salmonella*	e
Sakacin	Pengasapan ikan	*L. monocytogenes*	f
	Lecithin, tween-80 dan polysine	*E. coli* pada susu rendah lemak	g
Lactocin	Pelapis polietilen terepthalat (PET) dengan kultur hidup *E. casseliflavus*	*L. monocytogenes* pada *fresh soft cheese*	h
Pediocin	Pembekuan	*E. coli, Pseudomonas. Flourescencs, Yersinia enterocolitica*	i
	Sodium diacetate (2.5%), sodium laktat (4.8%) dan pemanasan	*L. monocytogenes* pada sosis bologna	j
Bovicin HC5	Pengasaman	*B. cereus, B. thuringiensis* dan *C. tyrobutyricum* pada jus manga	k
Bificin C6165	Pengasaman dan pemanasan rendah	*A. acidoterrestris* pada jus buah	l
Nisin	Pengasapan dan Penggaraman	*L. monocytogenes*	m
	Carvacrol, Thymol, Eugenol	*L. monocytogenes*	n
	Cinnamon	*S. typhimurium* dan *E. coli* O157:H7 pada jus apel	o
	Ekstrak gingseng (1-2%)	*L. monocytogenes* pada *low-fat milk*	p
	Penyimpanan atmosfer termodifikasi	Bakteri asam laktat, bakteri mesofilik dan psikotrofik, khamir dan kapang pada sosis	q
	Tekanan tinggi 500 MPa (5 menit)	*L. innocua* dan *Lactobacillus viridescens* pada susu	q
	Tekanan tinggi 400 MPa (5 menit)	*E. coli* pada susu	
	Tekanan tinggi 250 MPa (5 menit)	*Pseudomonas flourescens* pada susu	
	Homogenisasi tekanan tinggi	*E. coli* dan *L. innocua* di jus apel dan wortel	r
	Pulsed electric field dengan temperature moderat	*S. aureus* dan *L. monocytogenes* di jus buah	s
	Pulsed electric field	*S. aureus* pada susu	t
	Lisozim	*Lactobacillus curvatus* dan *S. aureus* pada jus	u

Bakteriosin	Faktor kombinasi	Aplikasi / Bakteri target	Ref.
	Lactoperoksidase	*L. monocytogenes* pada susu skim UHT	v
	Coating dengan minyak atrisi dan iradiasi gamma	*L. monocytogenes* pada daging *ready to eat*	w
	Penyimpanan vakum	Bakteri asam laktat pada daging	x
Lacticin	Tekanan tinggi 250 Mpa (30 menit)	*S. aureus* dan *L. innocua* pada *whey*	y
Bacteriocin MT 104 dan 162	Penyimpanan dingin 4^{o}C	*L. monocytogenes* pada sosis sapi	z
	Irradiasi gamma	*L. monocytogenes* pada sosis sapi	

Referensi: [a]Grande et al., (2007); [b]Grande et al., (2006); [c]Martínez Viedma et al., (2009); [d]Pérez Pulido, Toledo del árbol, (2012); [e]Ananou et al., (2010); [f]Aasen et al., (2003); [g]Gao et al., (2013); [h]Massani et al., (2013); [i]Osmanagaoglu (2005); [j]Carvalho et al., (2007); [k]Su et al., (2014); [l]Montero et al., (2007); [m]Yamazaki et al., (2004); [n]Yuste & Fung, (2004); [o]Al-Holy et al., (2012); [p]Khajehali et al., (2011); [q]Black et al., (2008); [r]Pathanibul et al., (2009); [s]Saldaña et al., (2011); [t]Sobrino-Lopez et al., (2009); [u]Chung & Hancock, (2000); [v]Cabo et al., (2009); [w]Huq et al., (2014); [x]Kalschne et al., (2014); [y]Morgan et al., (2000)M; [z]Turgis et al., (2012).

serta mampu memfasilitasi pelepasan bakteriosin yang terkontrol (Mills, Stanton, Hill, & Ross, 2011; Sidhu & Nehra, 2019). Beberapa studi telah menunjukkan efektivitas enkapsulasi dalam meningkatkan aktivitas dan stabilitas bakteriosin. Studi Boelter & Brandelli, (2016) menunjukkan enkapsulasi nisin dalam fosfatidilkolin mampu meningkatkan aktivitas penghambatan yang kuat terhadap *L. monocytogenes*. Studi lain oleh Hassan et al., (2020), menunjukkan bahwa enkapsulasi nisin dengan alginat dapat memungkinkan pelepasan bakteriosin secara bertahap dalam keju chedar tanpa mempengaruhi pertumbuhan kultur starter dan mampu menghambat *Clostridium tyrobutyricum.*

Peningkatan aksi protektif dan efisiensi bakteriosin dapat dilakukan menggunakan teknologi rintangan atau *hurdle technology* (De Vuyst & Leroy, 2007; Perez et al., 2014). *Hurdle technology* merupakan teknologi penghalang ganda yang menggunakan beberapa tindakan pengawetan yang diaplikasikan secara strategis untuk mengendalikan pertumbuhan mikroorganisme pada pangan (Abdullahi & Dandago, 2021). Kombinasi beberapa teknologi pengawetan *hurdle technology* mampu meningkatkan keamanan, stabilitas, dan kesegaran pangan dengan meminimalkan metode pengolahan yang merusak (Abdullahi & Dandago, 2021). Beberapa *hurdle technology* yang mampu meningkatkan perlindungan bakteriosin adalah kombinasi dengan aditif kimia (EDTA, natrium/kalium diasetat, dan lain-lain), pemanasan, *pulse-electric field* dan perlakuan tekanan tinggi (*high-pressure processing*) (Barbosa et al., 2017).

Studi Prudêncio et al., (2015) menunjukkan rintangan ganda antara bakteriosin dengan EDTA mampu meningkatkan sensitivitas dalam menghambat bakteri Gram-negatif. Peningkatan tersebut disebabkan permeabilitas membran luar bakteri Gram-negatif terganggu dengan agen pengkelat seperti EDTA. Studi Yu et al., (2013) menguji efek dimetil dikarbonat (DMDC), nisin dan panas ringan pada inaktivasi mikroorganisme asli (bakteri, jamur dan ragi) dalam jus lengkeng. Studi tersebut menunjukkan bahwa

penambahan nisin dapat meningkatkan inaktivasi bakteri oleh DMDC, serta nisin dan DMDC bekerja secara sinergis untuk menonaktifkan bakteri. Tidak ada mikroorganisme yang terdeteksi dalam jus lengkeng yang ditambahkan dengan 200 IU/mL nisin dibandingkan dengan penambahan 250 mg/L DMDC pada 45 ^{o}C selama 3 jam. Studi-studi terkait *hurdle technology* untuk meningkatkan efektivitas dan efisiensi bakteriosin dapat dilihat pada Tabel 7.

EVALUASI TOKSISITAS DAN KRITERIA KEAMANAN PANGAN

Penelitian mengenai potensi pemanfaatan bakteriosin telah banyak dilakukan, baik sebagai agen terapeutik maupun preservatif pada produk pangan. Penggunaan bakteriosin sebagai agen terapeutik perlu dievaluasi baik secara *in vitro* dan *in vivo*. Pengamatan secara *in vitro* dapat dilakukan dengan menganalisis aktivitas antibakteri dan antihaemolisis pada darah dan aktivitas sitotoksik pada berbagai jenis sel manusia), sedangkan pengamatan secara *in vivo* dapat menggunakan hewan percobaan, seperti mencit dan embrio ikan zebra (Cebrián et al., 2019). Beberapa hasil penelitian (Tabel 9) menunjukkan bahwa bakteriosin memberikan respon positif yang cukup bervariasi pada inang (*host*,) seperti adanya modifkasi pada respon imun, perubahan respon inflamasi, dan penurunan parameter biokimiawi dan histopatologi yang berperan selama proses infeksi (Benítez-Chao et al., 2021).

Meskipun banyak bakteriosin yang telah tergolong GRAS oleh FDA, nisin merupakan jenis bakteriosin yang memperoleh status legal sebagai preservatif (*Federal Register*: 53 FR 11247, April 6, 1988) pada produk pangan (Kitagawa et al., 2019; Soltani et al., 2021). Penggunaan nisin sebagai Bahan Tambahan Pangan (BTP) tentunya harus memenuhi kriteria keamanan pangan, yaitu mengacu pada nilai *Acceptable Daily Intake* (ADI). Nilai ADI menunjukkan jumlah maksimal BTP dalam miligram per kilogram berat badan yang dapat dikonsumsi setiap hari selama hidup tanpa menimbulkan efek merugikan terhadap kesehatan (BPOM, 2019). Konsep penentuan nilai ADI pertama kali dicetus oleh *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Addtives* (JECFA) dalam bentuk rentang nilai tertentu (dimulai dari 0 hingga batas tertentu) yang ditentukan berdasarkan studi toksikologi. Salah satu bentuk studi toksikologi yang sering digunakan adalah penilaian risiko (*risk assessment*) terkait aspek toksikologi yang meliputi beberapa tahapan, yaitu idetifikasi bahaya, karakterisasi bahaya, penilaian paparan, dan karakterisasi risiko. Pada tahapan penilaian paparan, pengujian toksisitas secara akut, sub-akut, sub-kronik, dan kronik perlu dilakukan (Soltani et al., 2021). Pada tahapan penilaian paparan untuk bakteriosin jenis nisin, beberapa skenario paparan digunakan dengan mempertimbangkan aspek populasi target, durasi dan dosis yang diberikan. Selain itu, data biologis terkait keberadaan nisin di dalam tubuh juga dipertimbangkan, yaitu meliputi aspek absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eksresi (EFSA, 2017).

PerKaB POM Nomor 11 Tahun 2019 juga menetapkan batas maksimal penggunaan nisin pada pangan dengan kategori keju dan analog keju (keju lemak nabati), yaitu 12.5 mg/kg (BPOM, 2019). Namun, penentuan batas maksimum penggunaan nisin sebagai pengawet produk pangan di Kawasan Uni Eropa dilakukan lebih terperinci lagi. Panel EFSA menetapkan penggunaan nisin pada (1) keju mentah untuk produk *mascarpone* adalah 10-12.5 mg/kg, (2) keju matang adalah 12.5 mg/kg, (3) telur olahan dan produk yang berbahan dasar telur (*pasteurised liquid egg*) adalah 6.25 mg/kg, (4) produk *dessert* tertentu, seperti *semolina*, puding tapioka, dan sejenisnya adalah 3 mg/kg. Sedangkan, batas maksimum penggunaan nisin untuk produk daging yang diberi perlakuan panas selama proses pengolahnnya adalah 25 mg/kg (EFSA, 2017).

Tabel 8. Evaluasi toksisitas secara *in vivo* dan aspek keamanan bakteriosin

Bakteriosin	Produsen	Host	Aspek toksisitas dan keamanan	Ref.
Bakteriosin yang diproduksi secara alami langsung dari mikroba asal (*native producers*)				
Mutasin B-Ny266	*S. mutans* Ny266	Mencit	Tidak toksik pada konsentrasi 10 mg/kg	a
Nisin, klausin, dan AmyA	*B. amyloliquefaciens* (AmyA)	Mencit	CPVA, mupirosin, nisin, klausin, dan AmyA secara bertahap menurunkan luas area luka (non-infeksi) setelah 7 hari. Pada percobaan ini, penilaian toksisitas tidak disebutkan.	b
TSU4	*L. animalis* TSU4	BALB jantan / mencit c	T SU4 di atas 200 mg/kg berat badan sudah cukup aman. Tidak ada dampak signifikan bakteriosin pada ginjal dan hati setelah uji toksisitas subkronis.	c
AS-48	*E. faecalis* strain UGRA10	BALB betina / mencit c	Pengujian secara biokimia dilakukan untuk mengevaluassi toksisitas senyawa secara in vivo pada mencit dengan konsentrasi 5 mg/kg. AS-48 menunjukkan perubahan secara biokimiawi, namun tidak ada mencit yang mati atau mengalami penurunan berat badan lebih dari 5%. Setelah 7 hari, mencit kembali pada kondisi normal.	d
AS-48	*E. faecalis* strain UGRA10	BALB betina / mencit c	Tidak ada mencit yang mati atau mengalami penurunan berat badan lebih dari 10% setelah mendapatkan perlakuan.	e
Bakteriosin yang diproduksi secara alami dari mikroba heterolognya (*heterologous producers*)				
Pyosin S2, S5, AP41, dan L1	*E. coli* BL21(DE3) pLysS	Mencit betina C57/BL6	Pyosins S2, S5, dan L1, kecuali AP41, stabil di paru-paru dan tidak menyebabkan inflamasi atau kerusakan jaringan pada paru-paru mencit. Pyosin AP41 diasumsikan terdegradasi di paru-paru.	f
Plantarisin E/F	*L. lactis* NZ3900	Mencit jantan ddY	Plnatarisin E/F dengan rentang konsentrasi 50, 100, 1000, dan 5000 mg/kg berat badan tidak menyebabkan kematian pada mencit. Hal ini terlihat dari parameter hematologi dan biokimiawi mencit berada pada level normal. Level leukosit, hemtokrit, dan hemoglobin mengalami peningkatan setelah diberikan perlakuan dengan bakteriosin. Hasil analisis hostopatologi juga menunjukkan sel hati dan ginjal berada dalam kondisi normal.	g
Bakteriosin yang diproduksi secara kimiawi				

Bakteriosin	Produsen	Host	Aspek toksisitas dan keamanan	Ref.
Epidermisin NI01	Proses kimiawi	Tikus betina jenis *Cotton rats*	Hasil studi histologi pada rongga hidung menunjukkan bahwa terdapat gejala abnormal rendah-sedang dan pada saat yang bersamaan terdapat penurunan tingkat keparahan dari zona anterior-posterior pada rongga hidung pada perlakuan dengan konsentrasi epidermisin NI01 sebesar 0.2%.	h

Referensi: [a]Cebrián et al., (2019); [b]Halliwell et al., (2017); [c]Hanny et al., (2019); [d]Martín-Escolano et al., (2020); [e]McCaughey et al., (2016); [f]Mota-Meira et al., (2005); [g]Sahoo et al., (2017); [h]Van Staden et al., (2016)

KESIMPULAN

Bakteriosin merupakan senyawa antimikroba yang berasal dari kelompok peptida dengan bobot molekul rendah yang disintesis oleh kelompok bakteri terutama dari kelompok BAL. Seiring dengan perkembangan studi dan keragaman produknya, bakteriosin diklasifikasikan menjadi dua hingga empat kelas berdasarkan perbedaan sifat fisikokimianya seperti massa molekul, struktur primer, sensitivitas enzim, keberadaan asam amino pasca-translasi yang dimodifikasi, mode aksi dan stabilitas terhadap panas. Bakteriosin juga dapat dikelompokkan menjadi 12 kelas berdasarkan struktur sekuen asam aminonya. Penggunaan bakteriosin pada produk pangan dapat ditambahkan dalam bentuk sediaan murni atau semi murni, bubuk bioaktif, ekstrak kasar, dan pelapis/film. Beberapa produk pangan yang mengaplikasikan bakteriosin sebagai biopreservatif diantaranya seperti produk daging, susu, sayur, buah, makanan laut, dan produk-produk turunannya.

Salah satu tantangan dalam penggunaan bakteriosin pada produk pangan yaitu adanya kemungkinan perbedaan efektivitas antar produk pangan sehingga pengujian bakteriosin secara langsung pada produk pangan tetap harus dilakukan. Terdapat beberapa faktor yang dapat memengaruhi efektivitas penggunaan bakteriosin pada produk pangan seperti sistem pangan, kondisi mikrobiota, dan target bakteri yang ada pada masing-masing produk pangan. Langkah yang dapat dilakukan agar bakteriosin tetap memiliki efektivitas yang baik sebagai biopreservatif diantaranya seperti teknik enkapsulasi bakteriosin, pelapisan bakteriosin, ataupun dengan penerapan teknologi rintangan (*hurdle technology*) selama proses pengolahan dan penyimpanan. Tidak hanya itu, aspek lain yang masih menjadi tantangan dalam pengembangan bakteriosin sebagai biopreservatif adalah aspek toksisitas, keamanan pangan, dan legalitas bakteriosin. Saat ini hanya bakteriosin jenis nisin yang memperoleh status legal sebagai preservatif dan digunakan di Indonesia. Kajian aspek toksisitas dan keamanan pangan terhadap bakteriosin lainnya diharapkan terus dilakukan sehingga kedepannya diharapkan semakin banyak jenis bakteriosin yang mendapatkan legalitas sebagai biopreservatif.

DAFTAR PUSTAKA

Aasen, I. M., Markussen, S., Møretrø, T., Katla, T.,

Axelsson, L., & Naterstad, K. (2003). Interactions of the bacteriocins sakacin P and nisin with food constituents. *International Journal of Food Microbiology*, *87*(1–2), 35–43.

Abbasiliasi, S., Tan, J. S., Ibrahim, T. A. T., Ramanan, R. N., Kadkhodaei, S., Mustafa, S., & Ariff, A. B. (2018). Kinetic modeling of bacteriocin-like inhibitory substance secretion by Pediococcus acidilactici Kp10 and its stability in food manufacturing conditions. *Journal of Food Science and Technology*, *55*(4), 1270–1284.

Abdullahi, N., & Dandago, M. A. (2021). Hurdle Technology: Principles and Recent Applications in Foods. *Indonesian Food and Nutrition Progress*, *17*(1), 6. https://doi.org/10.22146/ifnp.52552

Ahmad, V., Khan, M. S., Jamal, Q. M. S., Alzohairy, M. A., Al Karaawi, M. A., & Siddiqui, M. U. (2017). Antimicrobial potential of bacteriocins: in therapy, agriculture and food preservation. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *49*(1), 1–11.

Ahn, H., Kim, J., & Kim, W. J. (2017). Isolation and characterization of bacteriocin-producing Pediococcus acidilactici HW01 from malt and its potential to control beer spoilage lactic acid bacteria. *Food Control*, *80*, 59–66.

Al-Holy, M. A., Al-Nabulsi, A., Osaili, T. M., Ayyash, M. M., & Shaker, R. R. (2012). Inactivation of Listeria innocua in brined white cheese by a combination of nisin and heat. *Food Control*, *23*(1), 48–53.

Anacarso, I., de Niederhäusern, S., Iseppi, R., Sabia, C., Bondi, M., & Messi, P. (2011). Anti-listerial activity of chitosan and Enterocin 416K1 in artificially contaminated RTE products. *Food Control*, *22*(12), 2076–2080.

Ananou, S., Garriga, M., Jofré, A., Aymerich, T., Gálvez, A., Maqueda, M., … Valdivia, E. (2010). Combined effect of enterocin AS-48 and high hydrostatic pressure to control food-borne pathogens inoculated in low acid fermented sausages. *Meat Science*, *84*(4), 594–600.

Arnison, P. G., Bibb, M. J., Bierbaum, G., Bowers, A. A., Bugni, T. S., Bulaj, G., … Van Der Donk, W. A. (2014). Ribosomally synthesized and post-translationally modified peptide natural products: overview and recommendations for a universal nomenclature. *Natural Product Reports*, *30*(1), 108–160.

Balay, D. R., Dangeti, R. V., Kaur, K., & McMullen, L. M. (2017). Purification of leucocin A for use on wieners to inhibit Listeria monocytogenes in the presence of spoilage organisms. *International Journal of Food Microbiology*, *255*(May), 25–31.

Balciunas, E. M., Castillo Martinez, F. A., Todorov, S. D., Franco, B. D. G. de M., Converti, A., & Oliveira, R. P. de S. (2013). Novel biotechnological applications of bacteriocins: A review. *Food Control*, *32*(1), 134–142.

Barbosa, A. A. T., Mantovani, H. C., & Jain, S. (2017). Bacteriocins from lactic acid bacteria and their potential in the preservation of fruit products. *Critical Reviews in Biotechnology*, *37*(7), 852–864.

Ben Said, L., Gaudreau, H., Dallaire, L., Tessier, M., & Fliss, I. (2019). Bioprotective Culture: A New Generation of Food Additives for the Preservation of Food Quality and Safety. *Industrial Biotechnology*, *15*(3), 138–147.

Benítez-Chao, D. F., León-Buitimea, A., Lerma-Escalera, J. A., & Morones-Ramírez, J. R. (2021). Bacteriocins: An Overview of Antimicrobial, Toxicity, and Biosafety Assessment by in vivo Models. *Frontiers in Microbiology*, *12*(April), 1–18.

Black, E. P., Linton, M., McCall, R. D., Curran, W., Fitzgerald, G. F., Kelly, A. L., & Patterson, M. F. (2008). The combined effects of high pressure and nisin on germination and inactivation of Bacillus spores in milk. *Journal of Applied Microbiology*, *105*(1), 78–87.

Boelter, J. F., & Brandelli, A. (2016). Innovative bionanocomposite films of edible proteins containing liposome-encapsulated nisin and halloysite nanoclay. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *145*, 740–747.

BPOM. (2019). *Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan tentang Bahan Tambahan Pangan*. *Badan pengawas obat dan makanan republik indonesia*.

Brillet, A., Pilet, M. F., Prevost, H., Bouttefroy, A., & Leroi, F. (2004). Biodiversity of Listeria monocytogenes sensitivity to bacteriocin-producing Carnobacterium strains and application in sterile cold-smoked salmon. *Journal of Applied Microbiology*, *97*(5), 1029–1037.

Burgos, M. J. G., Pulido, R. P., Aguayo, M. del C. L., Gálvez, A., & Lucas, R. (2014). The cyclic antibacterial peptide enterocin AS-48: Isolation, mode of action, and possible food applications. *International Journal of Molecular Sciences*, *15*(12), 22706–22727. https://doi.org/10.3390/ijms151222706

Cabo, M. L., Torres, B., Herrera, J. J. R., Bernárdez, M., & Pastoriza, L. (2009). Application of nisin and pediocin against resistance and germination of Bacillus spores in sous vide products. *Journal of Food Protection*, *72*(3), 515–523. https://doi.org/10.4315/0362-028X-72.3.515

Carlin Fagundes, P., Miceli de Farias, F., Cabral da Silva Santos, O., Souza da Paz, J. A., Ceotto-Vigoder, H., Sales Alviano, D., … de Freire Bastos, M. do C. (2016). *The four-component aureocin A70 as a promising agent for food biopreservation*. *International Journal of Food Microbiology* (Vol. 237). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.08.017

Carstens, C. K., Salazar, J. K., & Darkoh, C. (2019). Multistate Outbreaks of Foodborne Illness in the United States Associated With Fresh Produce From 2010 to 2017. *Frontiers in Microbiology*, *10*(November), 1–15. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02667

Castellano, P., & Vignolo, G. (2006). Inhibition of Listeria innocua and Brochothrix thermosphacta in vacuum-packaged meat by addition of bacteriocinogenic Lactobacillus curvatus CRL705 and its bacteriocins. *Letters in Applied Microbiology*, *43*(2), 194–199. https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2006.01933.x

Cavera, V. L., Arthur, T. D., Kashtanov, D., & Chikindas, M. L. (2015). Bacteriocins and their position in the next wave of conventional antibiotics. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *46*(5), 494–501.

Cebrián, R., Rodríguez-Cabezas, M. E., Martín-Escolano, R., Rubiño, S., Garrido-Barros, M., Montalbán-López, M., … Maqueda, M. (2019). Preclinical studies of toxicity and safety of the AS-48 bacteriocin. *Journal of Advanced Research*, *20*, 129–139. https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.06.003

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2017). National Outbreak Reporting System (NORS). Retrieved July 11, 2021, from https://wwwn.cdc.gov/norsdashboard/

Chandrakasan, G., Rodríguez-Hernández, A. I., del Rocío López-Cuellar, M., Palma-Rodríguez, H. M., & Chavarría-Hernández, N. (2019). Bacteriocin encapsulation for food and pharmaceutical applications: advances in the past 20 years.

Biotechnology Letters, *41*(4–5), 453–469.

Chen, H., & Hoover, D. (2003). Bacteriocins and their Food Applications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, *2*, 82–100.

Chikindas, M. L., Weeks, R., Drider, D., Chistyakov, V. A., & Dicks, L. M. T. (2018). Functions and emerging applications of bacteriocins. *Curr Opin Biotechnol*, *49*, 23–28.

Chung, W., & Hancock, R. E. W. (2000). Action of lysozyme and nisin mixtures against lactic acid bacteria. *International Journal of Food Microbiology*, *60*(1), 25–32.

Cleveland, J., Montville, T., Nes, I., & Chikindas, M. (2001). Caracterização De Fatores Interferentes Na Produção De Bacteriocinas Por Bactérias Ácido Láticas Isoladas De Leite Cru E Queijo. *International Journal of Food Microbiology*, *71*, 1–20.

Cotter, P. D., Hill, C., & Ross, R. P. (2005). Bacteriocins: Developing Innate Immunity for Food. *Nature Reviews Microbiology*, *3*, 777–788. https://doi.org/10.1038/nrmicro1240

Cotter, P. D., Ross, R. P., & Hill, C. (2013). Bacteriocins-a viable alternative to antibiotics? *Nature Reviews Microbiology*, *11*(2), 95–105. https://doi.org/10.1038/nrmicro2937

De Carvalho, A. A. T., Costa, E. D., Mantovani, H. C., & Vanetti, M. C. D. (2007). Effect of bovicin HC5 on growth and spore germination of Bacillus cereus and Bacillus thuringiensis isolated from spoiled mango pulp. *Journal of Applied Microbiology*, *102*(4), 1000–1009.

de Freire Bastos, M. D. C., Varella Coelho, M. L., & da Silva Santos, O. C. (2015). *Resistance to bacteriocins produced by gram-positive bacteria*. *Microbiology (United Kingdom)* (Vol. 161).

De Vuyst, L., & Leroy, F. (2007). Bacteriocins from lactic acid bacteria: Production, purification, and food applications. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*, *13*(4), 194–199.

Devi, S. M., Ramaswamy, A. M., & Halami, P. M. (2014). In situ production of pediocin PA-1 like bacteriocin by different genera of lactic acid bacteria in soymilk fermentation and evaluation of sensory properties of the fermented soy curd. *Journal of Food Science and Technology*, *51*(11), 3325–3332.

Drider, D., Fimland, G., Héchard, Y., McMullen, L. M., & Prévost, H. (2006). The Continuing Story of Class IIa Bacteriocins. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *70*(2), 564–582.

Duchateau, A. L. L., & van Scheppingen, W. B. (2018). Stability study of a nisin/natamycin blend by LC-MS. *Food Chemistry*, *266*(May), 240–244. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.05.121

EFSA. (2017). Safety of nisin (E 234) as a food additive in the light of new toxicological data and the proposed extension of use. *EFSA Journal*, *15*(12). https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5063

Ekblad, B., Nissen-Meyer, J., & Kristensen, T. (2017). Whole-genome sequencing of mutants with increased resistance against the two-peptide bacteriocin plantaricin JK reveals a putative receptor and potential docking site. *PLoS ONE*, *12*(9), 1–11. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185279

Férir, G., Petrova, M. I., Andrei, G., Huskens, D., Hoorelbeke, B., Snoeck, R., … Schols, D. (2013). The Lantibiotic Peptide Labyrinthopeptin A1 Demonstrates Broad

Anti-HIV and Anti-HSV Activity with Potential for Microbicidal Applications. *PLoS ONE*, *8*(5). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064010

Flynn, S., van Sinderen, D., Thornton, G. M., Holo, H., Nes, I. F., & Collins, J. K. (2002). Characterization of the genetic locus responsible for the production of ABP-118, a novel bacteriocin produced by the probiotic bacterium Lactobacillus salivarius subsp. salivarius UCC118. *Microbiology*, *148*(4), 973–984.

Fu, Y., Mu, D., Qiao, W., Zhu, D., Wang, X., Liu, F., … Qiao, M. (2018). Co-expression of nisin Z and leucocin C as a basis for effective protection against Listeria monocytogenes in pasteurized milk. *Frontiers in Microbiology*, *9*(MAR), 1–11. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00547

Gálvez, A., Abriouel, H., López, R. L., & Omar, N. Ben. (2007). Bacteriocin-based strategies for food biopreservation, *120*, 51–70. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.06.001

Gao, Y., Li, D., & Liu, X. (2013). Evaluation of the factors affecting the activity of sakacin C2 against E. coli in milk. *Food Control*, *30*(2), 453–458. https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.07.013

García, M. T., Martínez Cañamero, M., Lucas, R., Omar, N. Ben, Pérez Pulido, R., & Gálvez, A. (2004). Inhibition of Listeria monocytogenes by enterocin EJ97 produced by Enterococcus faecalis EJ97. *International Journal of Food Microbiology*, *90*(2), 161–170.

Gharsallaoui, A., Oulahal, N., Joly, C., & Degraeve, P. (2016). Nisin as a Food Preservative: Part 1: Physicochemical Properties, Antimicrobial Activity, and Main Uses. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *56*(8), 1262–1274. https://doi.org/10.1080/10408398.2013.763765

Gradisteanu Pircalabioru, G., Popa, L. I., Marutescu, L., Gheorghe, I., Popa, M., Czobor Barbu, I., … Chifiriuc, M. C. (2021). Bacteriocins in the era of antibiotic resistance: rising to the challenge. *Pharmaceutics*, *13*(2), 1–15. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020019

Grande, M. J., López, R. L., Abriouel, H., Valdivia, E., Ben Omar, N., Maqueda, M., Gálvez, A. (2007). Treatment of vegetable sauces with enterocin AS-48 alone or in combination with phenolic compounds to inhibit proliferation of Staphylococcus aureus. *Journal of Food Protection*, *70*(2), 405–411.

Grande, M. J., Lucas, R., Abriouel, H., Valdivia, E., Omar, N. Ben, Maqueda, M., … Gálvez, A. (2006). Inhibition of toxicogenic Bacillus cereus in rice-based foods by enterocin AS-48. *International Journal of Food Microbiology*, *106*(2), 185–194. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2005.08.003

Halliwell, S., Warn, P., Sattar, A., Derrick, J. P., & Upton, M. (2017). A single dose of epidermicin NI01 is sufficient to eradicate MRSA from the nares of cotton rats. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *72*(3), 778–781. https://doi.org/10.1093/jac/dkw457

Hanny, E. L. L., Mustopa, A. Z., Budiarti, S., Darusman, H. S., Ningrum, R. A., & Fatimah. (2019). Efficacy, toxicity study and antioxidant properties of plantaricin E and F recombinants against enteropathogenic Escherichia coli K1.1 (EPEC K1.1). *Molecular Biology Reports*, *46*(6), 6501–6512.

Hassan, H., Gomaa, A., Subirade, M., Kheadr, E., St-Gelais, D., & Fliss, I. (2020). Novel design for alginate/resistant starch

microcapsules controlling nisin release. *International Journal of Biological Macromolecules*, *153*, 1186–1192. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.248

Hata, T., Tanaka, R., & Ohmomo, S. (2010). Isolation and characterization of plantaricin ASM1: A new bacteriocin produced by Lactobacillus plantarum A-1. *International Journal of Food Microbiology*, *137*(1), 94–99. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2009.10.021

Huang, Y., Huang, J., & Chen, Y. (2010). Alpha-helical cationic antimicrobial peptides: Relationships of structure and function. *Protein and Cell*, *1*(2), 143–152. https://doi.org/10.1007/s13238-010-0004-3

Huq, T., Riedl, B., Bouchard, J., Salmieri, S., & Lacroix, M. (2014). Microencapsulation of nisin in alginate-cellulose nanocrystal (CNC) microbeads for prolonged efficacy against Listeria monocytogenes. *Cellulose*, *21*(6), 4309–4321. https://doi.org/10.1007/s10570-014-0432-y

Ibarguren, C., Céliz, G., Díaz, A. S., Bertuzzi, M. A., Daz, M., & Audisio, M. C. (2015). Gelatine based films added with bacteriocins and a flavonoid ester active against food-borne pathogens. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, *28*, 66–72. https://doi.org/10.1016/j.ifset.2015.01.007

Kalschne, D. L., Geitenes, S., Veit, M. R., Sarmento, C. M. P., & Colla, E. (2014). Growth inhibition of lactic acid bacteria in ham by nisin: A model approach. *Meat Science*, *98*(4), 744–752. https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2014.07.002

Karpiński, T. M., & Szkaradkiewicz, A. K. (2013). Characteristic of bacteriocines and their application. *Polish Journal of Microbiology*, *62*(3), 223–235. https://doi.org/10.33073/pjm-2013-030

Khajehali, E., Shekarforoush, S. S., Nazer, a H. K., & Hoseinzadeh, S. (2011). Combined effects of nisin and modified atmosphere packaging on chemical , microbial and sensory properties of emulsion-type sausage, (August), 1–4.

Kitagawa, N., Otani, T., & Inai, T. (2019). Nisin, a food preservative produced by Lactococcus lactis, affects the localization pattern of intermediate filament protein in HaCaT cells. *Anatomical Science International*, *94*(2), 163–171. https://doi.org/10.1007/s12565-018-0462-x

Klaenhammer, T. R. (1993). Genetics of bacteriocins produced by lactic acid bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, *12*(1–3), 39–85. https://doi.org/10.1016/0168-6445(93)90057-G

Kumariya, R., Garsa, A. K., Rajput, Y. S., Sood, S. K., Akhtar, N., & Patel, S. (2019). Bacteriocins: Classification, synthesis, mechanism of action and resistance development in food spoilage causing bacteria. *Microbial Pathogenesis*, *128*(October 2018), 171–177. https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.01.002

Kurnianto, M. A., Kusumaningrum, H. D., & Lioe, H. N. (2021). Partial Purification and Characterization of Bacteriocin-Like Inhibitory Substances Produced by Streptomyces sp . Isolated from the Gut of Chanos chanos, *2021*.

Le Lay, C., Dridi, L., Bergeron, M. G., Ouellette, M., & Fliss, I. (2016). Nisin is an effective inhibitor of Clostridium difficile vegetative cells and spore germination. *Journal of Medical Microbiology*, *65*(2), 169–175. https://doi.org/10.1099/jmm.0.000202

Lei, J., Sun, L. C., Huang, S., Zhu, C., Li, P., He, J.,

… He, Q. Y. (2019). The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *American Journal of Translational Research*, *11*(7), 3919–3931.

Lim, K. B., Balolong, M. P., Kim, S. H., Oh, J. K., Lee, J. Y., & Kang, D. K. (2016). Isolation and Characterization of a Broad Spectrum Bacteriocin from Bacillus amyloliquefaciens RX7. *BioMed Research International*, *2016*, 1–7. https://doi.org/10.1155/2016/8521476

López-Cuellar, M. del R., Rodríguez-Hernández, A. I., & Chavarría-Hernández, N. (2016). LAB bacteriocin applications in the last decade. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, *30*(6), 1039–1050.

Lucas, R., Grande, M. J., Abriouel, H., Maqueda, M., Ben Omar, N., Valdivia, E., … Gálvez, A. (2006). Application of the broad-spectrum bacteriocin enterocin AS-48 to inhibit Bacillus coagulans in canned fruit and vegetable foods. *Food and Chemical Toxicology*, *44*(10), 1774–1781.

Martín-Escolano, R., Cebrián, R., Maqueda, M., Romero, D., Rosales, M. J., Sánchez-Moreno, M., & Marín, C. (2020). Assessing the effectiveness of AS-48 in experimental mice models of Chagas' disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *75*(6), 1537–1545. https://doi.org/10.1093/JAC/DKAA030

Martínez Viedma, P., Abriouel, H., Sobrino López, A., Ben Omar, N., Lucas López, R., Valdivia, E., … Gálvez, A. (2009). Effect of enterocin AS-48 in combination with high-intensity pulsed-electric field treatment against the spoilage bacterium Lactobacillus diolivorans in apple juice. *Food Microbiology*, *26*(5), 491–496. https://doi.org/10.1016/j.fm.2009.03.001

Massani, M. B., Vignolo, G. M., Eisenberg, P., & Morando, P. J. (2013). Adsorption of the bacteriocins produced by Lactobacillus curvatus CRL705 on a multilayer-LLDPE film for food-packaging applications. *LWT - Food Science and Technology*, *53*(1), 128–138.

Mathur, H., Fallico, V., O'Connor, P. M., Rea, M. C., Cotter, P. D., Hill, C., & Ross, R. P. (2017). Insights into the mode of action of the sactibiotic thuricin CD. *Frontiers in Microbiology*, *8*(APR), 1–14.

McCaughey, L. C., Ritchie, N. D., Douce, G. R., Evans, T. J., & Walker, D. (2016). Efficacy of species-specific protein antibiotics in a murine model of acute Pseudomonas aeruginosa lung infection. *Scientific Reports*, *6*(July), 1–8. https://doi.org/10.1038/srep30201

Md Sidek, N. L., Halim, M., Tan, J. S., Abbasiliasi, S., Mustafa, S., & Ariff, A. B. (2018). Stability of bacteriocin-like inhibitory substance (BLIS) produced by pediococcus acidilactici kp10 at different extreme conditions. *BioMed Research International*, *2018*. https://doi.org/10.1155/2018/5973484

Meldrum, R. J., Little, C. L., Sagoo, S., Mithani, V., McLauchlin, J., & de Pinna, E. (2009). Assessment of the microbiological safety of salad vegetables and sauces from kebab take-away restaurants in the United Kingdom. *Food Microbiology*, *26*(6), 573–577. https://doi.org/10.1016/j.fm.2009.03.013

Mills, S., Stanton, C., Hill, C., & Ross, R. P. (2011). New developments and applications of bacteriocins and peptides in foods. *Annual Review of Food Science and Technology*, *2*, 299–329. https://doi.org/10.1146/annurev-food-022510-133721

Mohamed, S. B., Adlan, T. A., Khalafalla, N. A., Abdalla, N. I., Ali, Z. S. A., Munir KA, A., … Elnour, M. A. B. (2019). Proteomics and Docking Study Targeting Penicillin-Binding Protein and Penicillin-Binding Protein2a of

Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Strain SO-1977 Isolated from Sudan. *Evolutionary Bioinformatics*, *15*. https://doi.org/10.1177/1176934319864945

Molinos, A. C., Abriouel, H., Omar, N. Ben, Lucas, R., Valdivia, E., & Gálvez, A. (2008). Inactivation of Listeria monocytogenes in raw fruits by enterocin AS-48. *Journal of Food Protection*, *71*(12), 2460–2467. https://doi.org/10.4315/0362-028X-71.12.2460

Montero, P., Gómez-Estaca, J., & Gómez-Guillén, M. C. (2007). Influence of salt, smoke, and high pressure on growth of Listeria monocytogenes spoilage microflora in cold-smoked dolphinfish (Coryphaena hippurus). *Journal of Food Protection*, *70*(2), 399–404. https://doi.org/10.4315/0362-028X-70.2.399

Moračanin, S. V., Turubatović, L., Škrinjar, M., & Obradović, D. (2013). Antilisterial activity of bacteriocin isolated from leuconostoc mesenteroides ssp. mesenteroides IMAU:10231 in the production of sremska sausages: Lactic acid bacteria isolation, bacteriocin identification and meat application experiments. *Food Technology and Biotechnology*, *51*(2), 247–256.

Morgan, S. M., Ross, R. P., Beresford, T., & Hill, C. (2000). Combination of hydrostatic pressure and lacticin 3147 causes increased killing of Staphylococcus and Listeria. *Journal of Applied Microbiology*, *88*(3), 414–420. https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2000.00975.x

Morton, J. T., Freed, S. D., Lee, S. W., & Friedberg, I. (2015). A large scale prediction of bacteriocin gene blocks suggests a wide functional spectrum for bacteriocins. *BMC Bioinformatics*, *16*(1), 1–9. https://doi.org/10.1186/s12859-015-0792-9

Mota-Meira, M., Morency, H., & Lavoie, M. C. (2005). In vivo activity of mutacin B-Ny266. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *56*(5), 869–871. https://doi.org/10.1093/jac/dki295

Narayanan, A., Neera, Mallesha, & Ramana, K. V. (2013). Synergized antimicrobial activity of eugenol incorporated polyhydroxybutyrate films against food spoilage microorganisms in conjunction with pediocin. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, *170*(6), 1379–1388.

Narsaiah, K., Wilson, R. A., Gokul, K., Mandge, H. M., Jha, S. N., Bhadwal, S., … Vij, S. (2015). Effect of bacteriocin-incorporated alginate coating on shelf-life of minimally processed papaya (Carica papaya L.). *Postharvest Biology and Technology*, *100*, 212–218.

Ng, Z. J., Zarin, M. A., Lee, C. K., & Tan, J. S. (2020). Application of bacteriocins in food preservation and infectious disease treatment for humans and livestock: A review. *RSC Advances*, *10*(64), 38937–38964. https://doi.org/10.1039/d0ra06161a

O' Connor, P. M., O' Shea, E. F., Cotter, P. D., Hill, C., & Ross, R. P. (2018). The potency of the broad spectrum bacteriocin, bactofencin A, against staphylococci is highly dependent on primary structure, N-terminal charge and disulphide formation. *Scientific Reports*, *8*(1), 6–13.

Pandey, S., & Singh, V. (2013). Food Fortification to Combat Iron Deficiency Anaemia. *International Journal of Advanced Nutritional and Health Science*, *1*(1), 39–47. https://doi.org/10.23953/cloud.ijanhs.159

Pathanibul, P., Taylor, T. M., Davidson, P. M., & Harte, F. (2009). Inactivation of Escherichia coli and Listeria innocua in apple and carrot juices using high pressure homogenization and nisin. *International Journal of Food Microbiology*, *129*(3), 316–320.

https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2008.12.020

Pei, J., Yuan, Y., & Yue, T. (2013). Characterization of bacteriocin bificin C6165: A novel bacteriocin. *Journal of Applied Microbiology*, *114*(5), 1273–1284. https://doi.org/10.1111/jam.12145

Pei, Jinjin, Jin, W., Abd El-Aty, A. M., Baranenko, D. A., Gou, X., Zhang, H., … Yue, T. (2020). Isolation, purification, and structural identification of a new bacteriocin made by Lactobacillus plantarum found in conventional kombucha. *Food Control*, *110*(October 2019), 1–8.

Pérez Pulido, R., Toledo del árbol, J., Grande Burgos, M. J., & Gálvez, A. (2012). Bactericidal effects of high hydrostatic pressure treatment singly or in combination with natural antimicrobials on Staphylococcus aureus in rice pudding. *Food Control*, *28*(1), 19–24. https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.04.045

Perez, R. H., Zendo, T., & Sonomoto, K. (2014). Novel bacteriocins from lactic acid bacteria (LAB): Various structures and applications. *Microbial Cell Factories*, *13*(Suppl 1), S3.

Prakash, A., Baskaran, R., Paramasivam, N., & Vadivel, V. (2018). Essential oil based nanoemulsions to improve the microbial quality of minimally processed fruits and vegetables: A review. *Food Research International*, *111*, 509–523. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.05.066

Prudêncio, C. V., dos Santos, M. T., & Vanetti, M. C. D. (2015). Strategies for the use of bacteriocins in Gram-negative bacteria: relevance in food microbiology. *Journal of Food Science and Technology*, *52*(9), 5408–5417. https://doi.org/10.1007/s13197-014-1666-2

Ramos, B., Miller, F. A., Brandão, T. R. S., Teixeira, P., & Silva, C. L. M. (2013). Fresh fruits and vegetables - An overview on applied methodologies to improve its quality and safety. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, *20*, 1–15. https://doi.org/10.1016/j.ifset.2013.07.002

Riley, M. A., & Wertz, J. E. (2002). Bacteriocin diversity: Ecological and evolutionary perspectives. *Biochimie*, *84*(5–6), 357–364. https://doi.org/10.1016/S0300-9084(02)01421-9

Rivas, F. P., Castro, M. P., Vallejo, M., Marguet, E., & Campos, C. A. (2014). Sakacin Q produced by Lactobacillus curvatus ACU-1: Functionality characterization and antilisterial activity on cooked meat surface. *Meat Science*, *97*(4), 475–479. https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2014.03.003

Sahoo, T. K., Jena, P. K., Prajapati, B., Gehlot, L., Patel, A. K., & Seshadri, S. (2017). In Vivo Assessment of Immunogenicity and Toxicity of the Bacteriocin TSU4 in BALB/c Mice. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, *9*(3), 345–354. https://doi.org/10.1007/s12602-016-9249-3

Saldaña, G., Minor-Pérez, H., Raso, J., & Álvarez, I. (2011). Combined effect of temperature, PH, and presence of nisin on inactivation of staphylococcus aureus and listeria monocytogenes by pulsed electric fields. *Foodborne Pathogens and Disease*, *8*(7), 797–802.

Salgado, P. R., López-Caballero, M. E., Gómez-Guillén, M. C., Mauri, A. N., & Montero, M. P. (2013). Sunflower protein films incorporated with clove essential oil have potential application for the preservation of fish patties. *Food Hydrocolloids*, *33*(1), 74–84.

Sant'Ana, A. S., Landgraf, M., Destro, M. T., & Franco, B. D. G. M. (2011). Prevalence and

counts of Salmonella spp. in minimally processed vegetables in São Paulo, Brazil. *Food Microbiology*, *28*(6), 1235–1237. https://doi.org/10.1016/j.fm.2011.04.002

Schillinger, U., Geisen, R., & Holzapfel, W. H. (1996). Potential of antagonistic microorganisms and bacteriocins for the biological preservation of foods. *Trends in Food Science and Technology*, *7*(5), 158–164. https://doi.org/10.1016/0924-2244(96)81256-8

Schöbitz, R., Zaror, T., León, O., & Costa, M. (1999). A bacteriocin from Carnobacterium piscicola for the control of Listeria monocytogenes in vacuum-packaged meat. *Food Microbiology*, *16*(3), 249–255

Settanni, L., & Corsetti, A. (2008). Application of bacteriocins in vegetable food biopreservation. *International Journal of Food Microbiology*, *121*(2), 123–138. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.09.001

Shin, J., Gwak, J., Kamarajan, P., Fenno, C., Rickard, A., & Kapila, Y. (2016). Biomedical Applications of Nisin. *J Appl Microbiol*, *120*(6), 1449–1465. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2851-4_7

Sidhu, P. K., & Nehra, K. (2019). Bacteriocin-nanoconjugates as emerging compounds for enhancing antimicrobial activity of bacteriocins. *Journal of King Saud University - Science*, *31*(4), 758–767. https://doi.org/10.1016/j.jksus.2017.12.007

Silva, C. C. G., Silva, S. P. M., & Ribeiro, S. C. (2018). Application of bacteriocins and protective cultures in dairy food preservation. *Frontiers in Microbiology*, *9*(APR). https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00594

Simons, A., Alhanout, K., & Duval, R. E. (2020). Bacteriocins, antimicrobial peptides from bacterial origin: Overview of their biology and their impact against multidrug-resistant bacteria. *Microorganisms*, *8*(639), 1–31. https://doi.org/10.3390/microorganisms8050639

Siroli, L., Patrignani, F., Serrazanetti, D. I., Gardini, F., & Lanciotti, R. (2015). Innovative strategies based on the use of bio-control agents to improve the safety, shelf-life and quality of minimally processed fruits and vegetables. *Trends in Food Science and Technology*, *46*(2), 302–310.

Sobrino-Lopez, A., Viedma-Martínez, P., Abriouel, H., Valdivia, E., Gálvez, A., & Martin-Belloso, O. (2009). The effect of adding antimicrobial peptides to milk inoculated with Staphylococcus aureus and processed by high-intensity pulsed-electric field. *Journal of Dairy Science*, *92*(6), 2514–2523.

Soltani, S., Hammami, R., Cotter, P. D., Rebuffat, S., Said, L. Ben, Gaudreau, H., … Fliss, I. (2021). Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: Toxicity aspects and regulations. *FEMS Microbiology Reviews*, *45*(1), 1–24. https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa039

Somkuti, G. A., & Steinberg, D. H. (2003). Pediocin production by recombinant lactic acid bacteria. *Biotechnology Letters*, *25*(6), 473–477. https://doi.org/10.1023/A:1022652028835

Su, P., Wang, D. X., Ding, S. X., & Zhao, J. (2014). Isolation and diversity of natural product biosynthetic genes of cultivable bacteria associated with marine sponge mycale sp. from the coast of Fujian, China. *Canadian Journal of Microbiology*, *60*(4), 217–225. https://doi.org/10.1139/cjm-2013-0785

Sun, M., Shen, X., & Ma, Y. (2019). Biomedicine & Pharmacotherapy Rehmannioside A attenuates cognitive de fi cits in rats with vascular dementia (VD) through

suppressing oxidative stress , in fl ammation and apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *120*(January 2018), 109492

Surati, S. (2021). Bacteriocin, Antimicrobial as A New Natural Food Preservative: Its Potential and Challenges. *Eruditio : Indonesia Journal of Food and Drug Safety*, *1*(1), 63–82. https://doi.org/10.54384/eruditio.v1i1.34

Timothy, B., Iliyasu, A. H., & Anvikar, A. R. (2021). Bacteriocins of Lactic Acid Bacteria and Their Industrial Application. *Current Topic in Lactic Acid Bacteria and Probiotics*, *7*(1), 1–13.

Todorov, S. D., Rachman, C., Fourrier, A., Dicks, L. M. T., van Reenen, C. A., Prévost, H., & Dousset, X. (2011). Characterization of a bacteriocin produced by Lactobacillus sakei R1333 isolated from smoked salmon. *Anaerobe*, *17*(1), 23–31. https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2010.01.004

Turgis, M., Stotz, V., Dupont, C., Salmieri, S., Khan, R. A., & Lacroix, M. (2012). Elimination of Listeria monocytogenes in sausage meat by combination treatment: Radiation and radiation-resistant bacteriocins. *Radiation Physics and Chemistry*, *81*(8), 1185–1188.

Uzelac, G., Miljkovic, M., Lozo, J., Radulovic, Z., Tosic, N., & Kojic, M. (2015). Expression of bacteriocin LsbB is dependent on a transcription terminator. *Microbiological Research*, *179*, 45–53.

Van Staden, A. D. P., Heunis, T., Smith, C., Deane, S., & Dicks, L. M. T. (2016). Efficacy of lantibiotic treatment of Staphylococcus aureus-induced skin infections, monitored by in vivo bioluminescent imaging. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *60*(7), 3948–3955.

Vijay Simha, B., Sood, S. K., Kumariya, R., & Garsa, A. K. (2012). Simple and rapid purification of pediocin PA-1 from Pediococcus pentosaceous NCDC 273 suitable for industrial application. *Microbiological Research*, *167*(9), 544–549. https://doi.org/10.1016/j.micres.2012.01.001

Walsh, C. J., Guinane, C. M., Hill, C., Ross, R. P., O'Toole, P. W., & Cotter, P. D. (2015). In silico identification of bacteriocin gene clusters in the gastrointestinal tract, based on the Human Microbiome Project's reference genome database. *BMC Microbiology*, *15*(1), 1–11.

Wayah, S. B., & Philip, K. (2018). Characterization, yield optimization, scale up and biopreservative potential of fermencin SA715, a novel bacteriocin from Lactobacillus fermentum GA715 of goat milk origin. *Microbial Cell Factories*, *17*(1), 1–18. https://doi.org/10.1186/s12934-018-0972-1

Yamazaki, K., Yamamoto, T., Kawai, Y., & Inoue, N. (2004). Enhancement of antilisterial activity of essential oil constituents by nisin and diglycerol fatty acid ester. *Food Microbiology*, *21*(3), 283–289.

Yang, E., Fan, L., Jiang, Y., Doucette, C., & Fillmore, S. (2012). Antimicrobial activity of bacteriocin-producing lactic acid bacteria isolated from cheeses and yogurts. *AMB Express*, *2*(1), 1–12.

Yang, S. C., Lin, C. H., Sung, C. T., & Fang, J. Y. (2014). Antibacterial activities of bacteriocins: Application in foods and pharmaceuticals. *Frontiers in Microbiology*, *5*(MAY), 1–10.

Yildirim, Z., Yerlikaya, S., Öncül, N., & Sakin, T. (2016). Inhibitory effect of lactococcin BZ against listeria innocua and indigenous microbiota of fresh beef. *Food Technology and Biotechnology*, *54*(3), 317–323.

https://doi.org/10.17113/ftb.54.03.16.4373

Yu, Y., Wu, J., Xiao, G., Xu, Y., Tang, D., Chen, Y., & Zhang, Y. (2013). Combined effect of dimethyl dicarbonate (DMDC) and nisin on indigenous microorganisms of litchi juice and its microbial shelf life. *Journal of Food Science*, *78*(8), 1236–1241. https://doi.org/10.1111/1750-3841.12215

Yuste, J., & Fung, D. Y. C. (2004). Inactivation of Salmonella Typhimurium and Escherichia coli O157:H7 in Apple Juice by a Combination of Nisin and Cinnamon. *Journal of Food Protection*, *67*(2), 371–377.

Zgheib, H., Drider, D., & Belguesmia, Y. (2020). Broadening and enhancing bacteriocins activities by association with bioactive substances. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(21), 1–12. https://doi.org/10.3390/ijerph17217835

Zouhir, A., Hammami, R., Fliss, I., & Hamida, J. Ben. (2010). A new structure-based classification of gram-positive bacteriocins. *Protein Journal*, *29*(6), 432–439. https://doi.org/10.1007/s10930-010-9270-4