

Bacteriocinas de *Bacillus thuringiensis*: prometedores antimicrobianos naturales

DE LA FUENTE-SALCIDO, Norma M. †*, CASTAÑEDA-RAMÍREZ, José Cristobal y LÓPEZ-DE LA CRUZ, Daniel

Recibido Marzo 28, 2016; Aceptado Septiembre 08, 2016

Resumen

Las bacteriocinas del género *Bacillus* son metabolitos bacterianos muy populares gracias a su capacidad antimicrobiana, misma que han causado un gran auge en el desarrollo de nuevas y existentes investigaciones científicas en los últimos 20 años. Principalmente las investigaciones se justifican en la búsqueda constante de nuevas fuentes bacterianas, el establecimiento del espectro de actividad, además de los mecanismos del modo de acción. Todos los hallazgos de las investigaciones están enfocados a generar nuevos conocimientos que sustenten y diversifiquen la aplicación de las bacteriocinas como agentes antimicrobianos naturales, es decir, como antagonistas del crecimiento de microorganismos nocivos. Entre los bacilos el *Bacillus thuringiensis* y las bacteriocinas que sintetiza destacan por poseer características biofísicas muy particulares, como por ejemplo, la estabilidad que mantienen en altas temperaturas y en valores de pH ácidos. Además de lo anterior, se distinguen de otras bacteriocinas por un amplio espectro de actividad que incluye tanto bacterias Gram-positivas y Gram-negativas además de hongos. Por lo anterior, la presente revisión sobre las bacteriocinas de *B. thuringiensis* incluye información general sobre su origen y biosíntesis, las propiedades biofísicas correspondientes a su naturaleza, pero principalmente se revisa el espectro de actividad y el efecto que causan contra el crecimiento microbiano. Finalmente, se abordan ampliamente las perspectivas futuras a corto y mediano plazo, tanto para la aplicación en la bioconservación de alimentos, además su inminente aplicación como agentes bioterapéuticos para preservar la salud humana y sanidad animal.

Bacteriocina, Antimicrobiano, Bioconservación, Bioterapéutico

Abstract

Bacillus bacteriocins are very popular bacterial metabolites due to its antimicrobial capacity, have caused a boom in the develop of new and existing scientific research in the last 20 years. Investigations are justified primarily in the search for new bacterial sources, the establishment of the activity spectrum, in addition to the mechanisms of the mode of action. All research findings are focused on generating new knowledge to sustain and diversify application of bacteriocins as natural antimicrobial agents, ie as antagonists of growth of pathogen microorganismos. Among members of *Bacillus*, the *Bacillus thuringiensis* and their bacteriocins synthesized are important for its very specific biophysical characteristics, such as maintaining stability at high temperatures and acidic pH values. Besides the above, they are distinguished from other bacteriocins by a broad spectrum of activity including both Gram-positive and Gram-negative bacteria in addition to fungi. Therefore, this review of bacteriocins of *B. thuringiensis* includes general information about its origin and biosynthesis, the relevant biophysical properties, but mainly the spectrum of activity and the effect that cause against microbial growth. Finally, future perspectives in the near and medium term are widely addressed, both for application in the food bioconservation also its imminent application as biotherapeutic agents to preserve human and animal health.

Bacteriocins, Antimicrobial, Bioconservation, Biotherapeutic

Citación: DE LA FUENTE-SALCIDO, Norma M., CASTAÑEDA-RAMÍREZ, José Cristobal y LÓPEZ-DE LA CRUZ, Daniel. Bacteriocinas de *Bacillus thuringiensis*: prometedores antimicrobianos naturales. Revista de Ciencias de la Salud. 2016. 3-8: 1-10.

*Correspondencia al Autor (Correo Electrónico: normapbr322@gmail.com)

† Investigador contribuyendo como primer autor

Introducción

En la actualidad, diversos metabolitos biosintetizados por las bacterias del género *Bacillus*, se encuentran en franco desarrollo para ser considerados como una importante alternativa para generar diferentes productos biológicos efectivos para inhibir el desarrollo de bacterias dañinas y hongos fitopatógenos (Abriouel et al. 2010). Un bacilo reconocido a nivel mundial por su capacidad entomopatógena y considerado una fuente biosintética muy importante de metabolitos de importancia biotecnológica es *Bacillus thuringiensis*. Los principales metabolitos secundarios y más reconocidos de *B. thuringiensis* son las delta endotoxinas (δ -endotoxinas) que se caracterizan por ser proteínas cristalinas tóxicas, con actividad específica contra ciertas especies de insectos, por lo tanto, son muy utilizadas en la agricultura como bioinsecticida para el control de plagas de dípteros, lepidópteros y coleópteros así mismo, para tratar ácaros, nematodos, protozoos y trematodos. Esta bacteria adicionalmente produce otros compuestos extracelulares tales como beta exotoxinas (β -exotoxinas), quitinasa, antibióticos, antifúngicos (Stabb et al. 1994), autolisinas (Raddadi et al. 2004, 2005), lactonasas (Dong et al. 2002), sideróforos (Bode 2009) y bacteriocinas (Cherif et al. 2003; Barboza-Corona et al. 2012).

Por definición, las bacteriocinas son péptidos sintetizados ribosomalmente, de bajo peso molecular y con actividad antimicrobiana que pueden reducir y/o eliminar el crecimiento de especies relacionadas o no filogenéticamente, incluyendo bacterias y hongos. Estas proteínas aunque todavía se consideran poco estudiadas, pueden ser la clave para ampliar significativamente la aplicación de esta bacteria entomopatógena, especialmente en el biocontrol de bacterias que ponen en riesgo la salud humana, en el tratamiento de enfermedades zoonóticas en veterinaria y en el diseño de tratamientos post-cosecha para evitar la propagación de hongos fitopatógenos en productos hortofrutícolas (Lafuente-Rincón et al. 2013; Al Banna et al. 2016).

Origen de las bacteriocinas sintetizadas por *Bacillus thuringiensis*

Actualmente solo se conocen veintinueve cepas de *B. thuringiensis* con capacidad para biosintetizar bacteriocinas (bacteriocinogénicas). Existen reportes a nivel mundial que indican que estas bacterias sintetizan dieciocho diferentes bacteriocinas, que poseen características muy heterogéneas con respecto al peso molecular, la actividad inhibitoria en amplios rangos de pH y temperatura y son predominantemente termoestables. En la tabla 1 se presentan las cepas de *B. thuringiensis* y las bacteriocinas producidas, así como algunas de las propiedades biofísicas que las caracterizan. La mayoría de estas proteínas han sido estudiadas y caracterizadas parcial o totalmente, lo que ha permitido determinar que exhiben amplios espectros de actividad antimicrobiana, proporcionándoles una versatilidad única para su potencial de aplicación en diversas áreas como en la bioconservación de alimentos, desarrollo de compuestos bioterapéuticos o control de patógenos (De la Fuente-Salcido, et al. 2013).

Cepa productora	Bacteriocina	Masa molecular (kDa)	Temp (°C)	pH	Referencia
<i>B. thuringiensis</i> subsp. <i>kurstaki</i> Bn1	Thuricina Bn1	3.13	90	5-9	Ugras et al. 2013
<i>B. thuringiensis</i> BUPM 103	Bacthuricina F103	~11	80	3-10	Kamoun et al. 2011
<i>B. thuringiensis</i> DPC 6431	Thuricina CD	Trn- α 2.76 Trn- β 2.86	85	2-9	Rea et al. 2010
<i>B. thuringiensis</i> SF361	Thuricina H	3.13		NR	Lee et al. 2009
<i>B. thuringiensis</i> serovar <i>thuringiensis</i> HD 2	Entomocina 110	4.8	121	3-9	Cherif et al. 2008

<i>B. thuringiensis</i> subsp. <i>entomocidus</i> HD 198	Thuricina S	3.13	Termoestable		Chehimi et al. 2007
<i>B. thuringiensis</i> subsp. <i>entomocidus</i> HD9				3-10	Chehimi et al. 2010
<i>B. thuringiensis</i> subsp. <i>entomocidus</i> HD110					Chehimi et al. 2012
<i>B. thuringiensis</i> subsp. <i>tolworthi</i> HD125					
<i>B. thuringiensis</i> subsp. <i>morrisoni</i> 269	Morricina 269	~10	80	5-9	Barboza-Corona et al. 2007
<i>B. thuringiensis</i> subsp. <i>kurstaki</i> 287	Kurstacina 287		121		
<i>B. thuringiensis</i> subsp. <i>kenyae</i> 404	Kenyacina 404			5-11	De la Fuente-Salcido et al. 2008
<i>B. thuringiensis</i> subsp. <i>Entomocidus</i> 420	Entomocina 420				
<i>B. thuringiensis</i> subsp. <i>tolworthi</i> 524	Tolworthcina 524				
<i>B. thuringiensis</i> NBEB 17*	Thuricina 17	3.16	100	1-9	Gray et al. 2006
<i>B. thuringiensis</i> subsp. <i>kurstaki</i> BUPM4	Bacthuricina F4	3.16	70	3-7	Kamoun et al. 2005
<i>B. thuringiensis</i> ssp. <i>entomocidus</i> HD9	Entomocina 9	12.4	85-95	3-9	Cherif et al. 2003
<i>B. thuringiensis</i> B 439	Thuricina 439	2.92 2.80	80	2-9	Ahern et al. 2003
<i>B. thuringiensis</i> BMG 1.7	Thuricina 7	11.6	90-98	3-9	Cherif et al. 2001
<i>B. thuringiensis</i> subsp. <i>tochigiensis</i> HD868	Tochicina	10.5	90	3-9	Paik et al. 1997
<i>B. thuringiensis</i> serovar <i>thuringiensis</i> HD2	Thuricina	> 950	96	NR	Favret y Younsten 1989

Tabla 1 *Bacillus thuringiensis* productoras de bacteriocinas y propiedades biofísicas

*NR: NO REPORTADA

ISSN 2410-3551

ECORFAN® Todos los derechos reservados.

Propiedades biofísicas de las bacteriocinas de *B. thuringiensis*

Como productos biológicos de microorganismos, todas las bacteriocinas tienen ciertas características que las distinguen de otros tipos de moléculas, y que definen las propiedades biológicas y físicas particulares que incluyen la síntesis, masa molecular, pH y temperatura idóneos para la actividad antimicrobiana.

Las propiedades biofísicas de las bacteriocinas de *B. thuringiensis* son heterogéneas y dependen de la bacteria que las produce y de las propiedades proteicas intrínsecas de cada una en particular. Los bacilos productores de bacteriocinas se han aislado de suelos, de tejidos de raíz de plantas, telarañas de insectos, polvos de granos (arroz, frijol, sorgo), heces de humanos, de coleópteros como *Balaninus nucum* la plaga de la avellana y además de alimentos como la miel de abeja (De la Fuente-Salcido et al. 2014).

Con respecto a la masa molecular de los péptidos antimicrobianos de *B. thuringiensis* son muy variados y abarca un rango de > 950 Da (thuricina) hasta 12.4 kDa (entomocina 9) y también los valores de pH se han reportado rangos muy amplios en los cuales las bacteriocinas ejercen actividad inhibitoria de pH de 2 hasta 11. Esta actividad también se manifiesta en altas temperaturas, incluso algunas son capaces de resistir la temperatura de esterilización que alcanzan de hasta 121°C (Tabla 1) (Cherif et al. 2001; Cherif et al. 2003; Ahern et al. 2003; Barboza-Corona et al. 2007) Bacteriocinas tales como morricina 269 y kurstacina 287 son estables a temperaturas de hasta 80°C y retienen un 40% de su actividad a pH de 9, mientras que kenyacina 404, entomocina 420 y tolworthcina 524, se mantienen estables a temperaturas de hasta 121°C y a un pH de 11 retienen su actividad hasta en un 80% (Barboza-Corona et al. 2007). La thuricina 439 retiene la mayor parte de su actividad a una temperatura de hasta 80°C y en un rango de pH de 2 a 9 (Ahern et al. 2003).

Biosíntesis de bacteriocinas de *B. thuringiensis*

Las bacteriocinas se pueden sintetizar a través de diferentes mecanismos y a continuación se mencionan los más comunes que son la producción como metabolitos secundarios, o bien a través de la inducción de la síntesis.

Las bacteriocinas de *B. thuringiensis* son sintetizadas como metabolitos secundarios al final de la fase de crecimiento o en la fase estacionaria puesto que no son necesarias para el crecimiento. Por ejemplo, la Thuricina 7 alcanza su máximo de producción en la mitad de la fase estacionaria (Cherif et al. 2001); la Tohicina se empieza a detectar a la mitad de la fase logarítmica y alcanza su máximo al inicio de la fase estacionaria (Paik et al. 1997); la síntesis de bacthuricina F103 alcanza su punto máximo después de 8h de cultivo, después sufre un descenso en las primeras etapas de la fase estacionaria (Kamoun et al. 2011). Esta disminución en la producción de bacteriocinas también ha sido descrita para Thuricina y Bacthuricina F4 (Favret y Yousten, 1989; Kamoun et al. 2005). En el caso de la Morricina 269 y la Kurstacina 287 son sintetizadas al principio de la fase estacionaria alcanzando su máximo al final de esta misma, para la Kenyacina 404, entomocina 420 y Tolworthcina 524 la síntesis va desde la mitad de la fase logarítmica al punto máximo en el inicio de la fase estacionaria (Barboza-Corona et al. 2007).

Aunque la síntesis por inducción de las bacteriocinas puede realizarse sin la presencia del microorganismo sensible, esta producción se puede realizar también al co-cultivar los dos microorganismos (De la Fuente-Salcido et al. 2008). Esta técnica permitió incrementar probablemente por quórum sensing la producción de la morricina 269, kurstacina 287, kenyacina 404, entomocina 420 y tolworthcina 524 en un 42, 65, 68, 90 y 79% respectivamente, al co-cultivar el *B. thuringiensis* con la cepa indicadora *B. cereus*.

Espectro de actividad de las bacteriocinas de *Bacillus thuringiensis*

Las bacteriocinas de *B. thuringiensis* tienen un espectro amplio de actividad antimicrobiana que incluye la inhibición de bacterias Gram-positivas, Gram-negativas y algunos hongos (Cherif et al. 2001; Cherif et al. 2003; Barboza-Corona et al. 2007; De la Fuente-Salcido et al. 2008). Lo anterior se debe a las diferencias estructurales de la pared celular de bacterias, y las bacteriocinas han evolucionado de manera diferente en tamaño y especificidad. En las bacterias Gram-negativas, la membrana externa requiere actividades antagonistas mediadas por un receptor y una posterior translocación. En las bacterias Gram-positivas que poseen una pared con varias capas de peptidoglicano y sin una membrana externa de lipopolisacáridos. Esto favorece a los péptidos pequeños para penetrar en la mureína sin unión a un receptor y translocación específica. Por lo anterior, las bacteriocinas producidas por bacterias Gram-positivas como *B. thuringiensis* tienen un amplio espectro y pueden ejercer actividad contra géneros filogenéticamente o no relacionados. En la tabla 2 se muestran los microorganismos sensibles a las 18 bacteriocinas producidas por los diferentes *B. thuringiensis*.

Bacteriocina	Microorganismos sensibles			Referencia
	Bacterias Grampositivas	Bacterias Gramnegativas	Hongos	
Thuricina Bn1	<i>Bacillus thuringiensis</i> <i>Bacillus cereus</i> T- HT <i>Listeria monocytogenes</i> <i>B. weihenstephanensis</i>	<i>Pseudomonas syringae</i> <i>P. aucimonas</i> <i>lemoignei</i> <i>Pseudomonas savastanoi</i>		Ugras et al. 2013
Bacthuricina F103	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Bacillus cereus</i>	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>		Kamoun et al. 2011
Thuricina CD	<i>Clostridium difficile</i> <i>C. tyrobutyricum</i> <i>C. lithuseburensis</i> <i>C. indolis</i> <i>C. perfringens</i> <i>Lactobacillus fermentum</i>			Rea et al. 2010

Thurincina H	<i>Bacillus cereus</i> F4552 <i>Bacillus</i> spp. <i>L. monocytogenes</i> <i>L. innocua</i> , <i>L. ivanovii</i> <i>Micrococcus luteus</i> <i>S. aureus</i> ATCC 8095 y 9144 <i>Carnobacterium altaramaticum</i>			Lee et al. 2009
Entomocina 110	Diversas especies de <i>Bacillus</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>Paenibacillus larvae</i>			Cherif et al. 2008
Thurincina S	<i>B. thuringiensis</i> subsp. <i>darmastadiensis</i> 10T <i>L. monocytogenes</i> <i>B. cereus</i> <i>B. subtilis</i> <i>Pediococcus acidilactici</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>P. fluorescens</i> <i>P. putida</i> , <i>P. stutzeri</i> <i>Salmonella choleraesuis</i> <i>S. enteritidis</i> <i>S. Newport</i> <i>Shigella flexneri</i>		Chehimi et al. 2007 Chehimi et al. 2010 Chehimi et al. 2012
Morricina 269 Kurstacina 287 Kenyacina 404 Entomocina 420 Tolworthcina 524	Diversas especies de <i>Bacillus</i> <i>B. thuringiensis</i> <i>B. cereus</i> <i>L. innocua</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Str. pyogenes</i>	<i>S. xylosum</i> <i>Shigella flexneri</i> <i>Salmonella</i> sp <i>E. coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Vibrio cholerae</i>	<i>Rizopus</i> sp <i>Mucor rouxii</i> <i>IM80</i> <i>Fusarium oxysporum</i> <i>Trichoderma</i> sp. <i>SH1</i> <i>Trichoderma</i> sp. <i>SD3</i>	Barboza Corona et al. 2007 De la Fuente-Salcido et al. 2008
Thurincina 17	Diferentes <i>B. thuringiensis</i> <i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i> MM294		Gray et al. 2006
Bacthurincina F4	Diversas especies de <i>Bacillus</i>			Kamoun et al. 2005
Entomocina 9	Diversas especies de <i>Bacillus</i> <i>L. lactis</i> <i>L. monocytogenes</i> , <i>Lactobacillus</i> spp	<i>P. auroginosa</i>	<i>Aspergillus nidulans</i> <i>Fusarium gramineum</i>	Cherif et al. 2003
Thurincina 439	<i>B. thuringiensis</i> <i>B. cereus</i>			Ahern et al. 2003
Thurincina 7	<i>B. thuringiensis</i> , <i>B. cereus</i> <i>B. microides</i> , <i>Str. pyogenes</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>B. weihenstephanensis</i>			Cherif et al. 2001
Tochicina	Diversos <i>B. thuringiensis</i> <i>B. cereus</i> <i>Leuconostoc mesenteroides</i>			Paik et al. 1997
Thurincina	<i>B. thuringiensis</i> serovar <i>canadensis</i> (MF4) Diversas especies de <i>Bacillus</i>			Favret y Younsten 1989

Tabla 2 Espectro de actividad antimicrobiana de las bacteriocinas de *B.thuringiensis*

Perspectivas futuras para bacteriocinas de *Bacillus thuringiensis*

Potencial aplicación en la conservación de alimentos.

ISSN 2410-3551

ECORFAN® Todos los derechos reservados.

La necesidad de adquirir alimentos nutritivos y a la vez microbiológicamente seguros ha motivado a los productores de los alimentos en conjunto con los científicos a buscar nuevas tecnologías para cumplir con la seguridad y la calidad de los alimentos. A este respecto, los péptidos antimicrobianos son una de las mejores alternativas prometedoras para bioconservar los alimentos.

En el caso de las bacteriocinas de *B. thuringiensis* reportadas como la Thurincina, Tochicina, Thurincina 7, Entomocina 9, Thurincina S y Bacthurincina F103 tienen un amplio o estrecho espectro de actividad contra bacterias patógenas, que pueden ser utilizadas para extender la vida útil y mejorar la seguridad de los alimentos (Cherif et al. 2008; De la Fuente-Salcido et al. 2008; Rea et al. 2010). La Bacthurincina F103, Thurincina S y Thurincina H podrían ser utilizadas para el control de *L. monocytogenes* y *B. cereus*, mientras que la Thurincina 7 aplicarse para evitar el deterioro de la leche cruda y productos lácteos causado por *B. weihenstephanensis* (Cherif et al. 2001). Alternativamente, las bacteriocinas como Morricina 269, Kurstacina 287, Kenyacina 404, Entomocina 420, Tolworthcina 524 y Thurincina S, tienen un amplio efecto contra las bacterias patógenas transmitidas por los alimentos (por ejemplo, *B. cereus*, *Listeria innocua*, *L. monocytogenes*, *Vibrio cholerae*, *Staphylococcus aureus*, *S. xylosum*, *Shigella flexneri*, *Salmonella* spp, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae*, y *Enterococcus faecium*) (Barboza-Corona et al. 2007; De la Fuente-Salcido et al. 2008) confirmando el gran potencial para utilizarse como bioconservadores y también como agentes bioterapéutico. Recientemente se demostró que las bacteriocinas de *B. thuringiensis* tienen actividad inhibidora contra *Salmonella* spp aislado de lechugas y además resistente a los antibióticos (Tabla 3), fortaleciendo su capacidad para utilizarse en el desarrollo de compuestos biodegradables para inhibir o eliminar patógenos en la lechuga y otras verduras (Castañeda-Ramírez et al. 2011).

DE LA FUENTE-SALCIDO, Norma M., CASTAÑEDA-RAMÍREZ, José Cristobal y LÓPEZ-DE LA CRUZ, Daniel. Bacteriocinas de *Bacillus thuringiensis*: prometedores antimicrobianos naturales. Revista de Ciencias de la Salud. 2016

Microorganismos blanco	Bacteriocinas	Area de oportunidad
<i>L. monocytogenes</i> <i>B. cereus</i>	Thuricina Tochicina Thuricina 7 Entomocina 9 Thuricina S Bacthuricina F103	Bioconservación Extensión de la vida de anaquel y seguridad de los alimentos
<i>B. weihenstephanensis</i>	Thuricina 7	Bioconservación Productos lácteos y leche cruda
<i>L. innocua</i> , <i>L. monocytogenes</i> <i>Vibrio cholerae</i> , <i>S. xylosum</i> <i>E. coli</i> , <i>Shigella flexneri</i> <i>S. pyogenes</i> , <i>Proteus vulgaris</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Salmonella</i> sp	Moricina 269 Kurstacina 287 Kenyacina 404 Entomocina 420 Tolworthcina 524	Seguridad de Alimentos Control de patógenos transmitidos por los alimentos Sanitización post-cosecha de frutas y vegetales
<i>L. monocytogenes</i> <i>B. cereus</i> <i>Salmonella enterica subsp. enterica</i> <i>P. aeruginosa</i>	Thuricina S	Seguridad de Alimentos Inhibición de bacterias toxigénicas y patógenas en alimentos
<i>B. subtilis</i> <i>B. cereus</i> <i>L. innocua</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>L. ivanovii</i> , <i>S. aureus</i> <i>Micrococcus luteus</i>	Thurincina H Tochicina	Seguridad de Alimentos Prevención de intoxicación alimentaria (toxina emética). Antilisteria Alto nivel de actividad antibacteriana contra <i>Listeria</i> sp
<i>L. monocytogenes</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>F. proliferatum</i> <i>F. oxysporum</i>	Entomocina 9	Protección de Alimentos Prevención de Listeriosis Reducción del deterioro post-cosecha de frutas y hortalizas

Tabla 3 Potencial aplicación de Bacteriocinas de *B. thuringiensis* en el área de alimentos

Las bacteriocinas de *B. thuringiensis* tienen también un amplio efecto inhibitorio contra cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas de leche obtenida de vacas infectadas con mastitis bovina (Barboza-Corona et al. 2009), lo cual sugiere su uso para el control de esta importante enfermedad para evitar la contaminación del producto lácteo (Tabla 4).

Además, Thurincina H y Tochicina podrían aplicarse como componente bioactivo en el envase de alimentos para inhibir el crecimiento de bacterias enterotoxigénicas (por ejemplo *B. cereus*) que causa diarrea (Lee et al. 2009a; Paik et al. 1997). Asimismo, el propósito de la seguridad alimentaria para garantizar que los alimentos no causan enfermedades transmitidas por alimentos (ETA^s), la Thuricina S podría ser una opción para reducir o destruir las poblaciones de bacterias debido a que tiene un amplio espectro de actividad que incluye *L. monocytogenes*, *B. cereus*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* ser. *cholerae*, y *P. aeruginosa*, representando una excelente alternativa para el control de enfermedades causadas por alimentos contaminados (Chehimi et al. 2007; 2010; 2012).

Potencial aplicación como bioterapéuticos en salud humana y animal

Las bacteriocinas con actividad antibacteriana estrecha, como la Thuricina CD pueden mejorar y sustituir el tratamiento con antibióticos habituales contra la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile*-associated disease: CDAD) (Tabla 4).

Tradicionalmente, la vancomicina y el metronidazol se han utilizado para el tratamiento de CDAD en los últimos 25 años, pero el 20% de los pacientes desarrollan la enfermedad recurrentemente, y los antibióticos alteran la microflora protectora del tracto intestinal (McFarland 2005).

La Thuricina CD experimentalmente ha demostrado actividad contra *Clostridium difficile* en condiciones similares a las del colon (Rea et al. 2010) y evidentemente es una selección eficaz porque no causa daños en la flora intestinal, y puede evitarse el uso de antibióticos de amplio espectro que promueven el crecimiento de patógenos resistentes a múltiples fármacos (Murphy et al. 2011; Rea et al. 2011).

Además, algunas bacteriocinas muestran efecto inhibitorio contra patógenos causantes de la mastitis subclínica en vacas lecheras y resistentes a los antibióticos, demostrando que son una alternativa prometedora para preservar la salud de los animales (Tabla 4). En este sentido, las bacteriocinas de las cepas Mexicanas de *B. thuringiensis* han sido evaluadas contra 50 diferentes *S. aureus* aislados de vacas infectadas, confirmando que todas fueron susceptibles a las cinco bacteriocinas (Morrícina 269, Kurstacina 287, Kenyacina 404, Entomocina 420 y Tolworthcina 524) (Barboza-Corona et al. 2009).

Microorganismos blanco	Bacteriocina	Area de aplicación
<i>P. aeruginosa</i> <i>S. pyogenes</i> <i>Shigella flexneri</i> <i>Salmonella sp</i> <i>E. coli</i> <i>Vibrio cholerae</i>	Morrícina 269 Kurstacina 287 Kenyacina 404 Entomocina 420 Tolworthcina 524	Control de enfermedades para salud humana Infecciones de garganta Fiebre escarlantina Enfermedades transmitidas por alimentos (diarreicas y eméticas)
<i>P. aeruginosa</i>	Entomocina 9	Tratamientos Bioterapéuticos Enfermedades nosocomiales, Infección hospitalaria adquirida (IHA), Infecciones del tracto urinario (ITU), Neumonía, Septicemia
<i>Clostridium difficile</i>	Thuricina CD	Tratamiento Clínico Tratamiento específico en brotes de enfermedad asociada a <i>Clostridium Difficile</i> (CDAD)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Thuricina 7	Enfermedades Humanas Faringitis, infecciones dérmicas
	Morrícina 269 Kurstacina 287 Kenyacina 404 Entomocina 420 Tolworthcina 524	Salud Animal Prevención y control de mastitis en rebaños

Tabla 4 Potencial aplicación de Bacteriocinas de *B.thuringiensis* en el área de la salud

Conclusiones

Las bacteriocinas de *B. thuringiensis* tienen un gran potencial para cubrir las carencias de agentes antimicrobianos naturales para aplicaciones específicas en la industria alimentaria y la medicina en el futuro próximo.

Así mismo, la aplicación de estas bacteriocinas como una estrategia mundial para utilizarlas como agentes biológicos que sustituyan los tratamientos con productos químicos, tratamientos físicos y antibióticos, han recibido una gran atención en los últimos años, ya que las diversas investigaciones han confirmado su gran potencial antimicrobiano. Aunado a lo anterior, con el espectro antibacteriano y antifúngico que muestran las bacteriocinas, se pueden desarrollar tratamientos más eficaces para la bioconservación de alimentos, métodos para sanitizar frutas y hortalizas que eviten las pérdidas post-cosecha, y además de la aplicación como agentes bioterapéuticos que sustituyan a los antibióticos tradicionales en el tratamiento de enfermedades que ponen en riesgo la salud humana y manejo veterinario de diversas zoonosis en animales.

Referencias

- Abriouel, H., Franz, C. M., Omar, N. B., Gálvez A. (2010). Diversity and applications of *Bacillus bacteriocins*. FEMS Microbiology Reviews, 35: 201–232. doi 10.1111/j.1574-6976.2010.00244.x.
- Ahern, M., Verschueren, S., Van Sinderen, D. (2003) Isolation and characterisation of a novel bacteriocin produced by *Bacillus thuringiensis* strain B439. FEMS Microbiology Letters 220:127–13. doi: 10.1016/S0378-1097(03)00086-7.
- Al Banna, L, Khyami-Horani, H., Sadder, M., Abu Zahra, S. (2016.) Efficacy of some local *Bacillus thuringiensis* isolates against soil borne fungal pathogens. African Journal of Agricultural Research, 11(19), 1750-1754. doi: 10.5897/AJAR2015.9562.
- Barboza-Corona, J.E., Vázquez-Acosta, H., Bideshi, D., Salcedo-Hernández, R. (2007). Bacteriocin-like inhibitor substances production by Mexican strains of *Bacillus thuringiensis*. Archives of Microbiology 187: 117–126. doi:10.1007/s00203-006-0178-5.

Barboza-Corona, J.E., De la Fuente-Salcido, N., Alva-Murillo, N., Ochoa-Zarzosa, A., Lopez-Meza, J.E. 2009. Activity of bacteriocins synthesized by *Bacillus thuringiensis* against *Staphylococcus aureus* isolates associated to bovine mastitis. *Veterinary Microbiology* 138: 179–183. doi:10.1016/j.vetmic.2009.03.018.

Barboza-Corona, J.E., De la Fuente-Salcido, N.M., León-Galván, F. (2012). Future challenges and prospects of *Bacillus thuringiensis*. En E. Sansinenea (Ed.), *Bacillus thuringiensis* biotechnology (pp. 367–384). N.Y., USA: Springer.

Bode, H. B. (2009). Entomopathogenic bacteria as a source of secondary metabolites. *Current Opinion in Chemical Biology* 13:224–230. doi: 10.1016/j.cbpa.2009.02.037.

Castañeda-Ramírez, C., Cortes-Rodríguez, V., de la Fuente-Salcido, N., Bideshi, D. K., Barboza-Corona, J. E. (2011) Isolation of *Salmonella* spp. from lettuce and evaluation of its susceptibility to novel bacteriocins synthesized by *Bacillus thuringiensis* and antibiotics. *Journal of Food Protection* 74: 274–278.

Chehimi, S., Delalande, F., Sablé, S., Hajlaoui, M.-R., Van Dorselaer, A., Limam, F., Pons, A.-M. (2007). Purification and partial amino acid sequence of thuricin S, a new anti-*Listeria* bacteriocin from *Bacillus thuringiensis*. *Canadian Journal of Microbiology* 53(2): 284–290. doi:10.1139/w06-116. PMID:17496978.

Chehimi, S., Pons, A.-M., Sablé, S., Hajlaoui, M.-R., Limam, F. (2010). Mode of action of thuricin S, a new class IId bacteriocin from *Bacillus thuringiensis*. *Canadian Journal of Microbiology* 56(2): 162–167. doi:10.1139/W09-125. PMID:20237578.

Chehimi, S., Limam, F., Lanneluc, I., Delalande, F., van Dorselaer, A., Sablé, S. (2012). Identification of three novel *Bacillus thuringiensis* strains that produce the Thuricin S. *Bt Research*, 3: 3–10. doi:10.5376/bt.2012.03.0002.

Cherif, A., H., Ouzari, Daffonchio, D., Cherif, H., Ben Slama, H., Hassen, A., Jaoua, S., Boudabous, A. (2001). Thuricin 7: a novel bacteriocin produced by *Bacillus thuringiensis* BMG1.7, a new strain isolated from soil. *Letters of Applied Microbiology* 32(4): 243–247. doi: 10.1046/j.1472-765X.2001.00898.x.

Cherif, A., Chehimi, S., Limem, F., Hanssem, B. M., Hendriksen, N. B., Daffonchio, D., Boudabous, A. (2003). Detection and characterization of the novel bacteriocin entomocin 9, and safety evaluation of its producer, *Bacillus thuringiensis* ssp. *entomocidus* HD9. *Journal of Applied Microbiology* 95(5): 990–1000. doi: 10.1046/j.1365-2672.2003.02089.xV.

Cherif, A., Rezgui, W., Raddadi, N., Daffonchio, D., Boudabous, A. (2008) Characterization and partial purification of entomocin 110, a newly identified bacteriocin from *Bacillus thuringiensis* subsp. *Entomocidus* HD110. *Microbiology Research* 163:684–692.

De la Fuente-Salcido, N. M. Alanis-Guzman, G., Bideshi, K. D., Salcedo-Hernández, R., Bautista-Justo, M., Barboza-Corona, J. E. (2008). Enhanced synthesis and antimicrobial activities of bacteriocins produced by Mexican strains of *Bacillus thuringiensis*. *Archives of Microbiology* 190(6): 633–640. doi:10.1007/s00203-008-0414-2.

De la Fuente-Salcido, N. M., Casados-Vázquez, L. E., Barboza-Corona, J. E. (2013). Bacteriocins of *Bacillus thuringiensis* can expand the potential of this bacterium to other areas rather than limit its use only as microbial insecticide. *Canadian Journal of Microbiology*, 59: 515–522. doi.org/10.1139/cjm-2013-0284.

De la Fuente-Salcido, N. M., García-Pérez, A.P., Hernández Terán, F., Salcedo-Hernández, R., Barboza-Corona, J. E. (2014). Las bacteriocinas de *Bacillus thuringiensis* y la proteómica como una herramienta para su análisis. En Wong, De la Fuente-Salcido & Luévanos (Eds). Fronteras en Microbiología Aplicada (pp. 52-71). Coahuila, MEXICO.

Dong G., Tian X. L., Cyr, K., Liu, T., Lin, W, Tziolas, G., Lia, Y. H. (2016). Membrane topology and structural insights into the peptide pheromone receptor ComD, a quorum-sensing histidine protein kinase of *Streptococcus mutans*. Scientific Reports 6: 26502. doi: 10.1038/srep26502.

Favret, M. E., Yousten, A. A. (1989). Thuricin: the bacteriocin produced by *Bacillus thuringiensis*. Journal of Invertebrate Pathology 53: 206–216. doi:10.1016/0022-2011(89)90009-8.

Gray, E. J., Lee, K. D., Souleimanov, A. M., Di Falco, M. R., Zhou, X., Ly, A., Charles, T. C., Driscoll, B. T., Smith, D. L. (2006). A novel bacteriocin, thuricin 17, produced by plant growth promoting rhizobacteria strain *Bacillus thuringiensis* NEB17: isolation and classification. Journal of Applied Microbiology 100: 545–554. doi:10.1111/j.1365-2672.2006.02822.x.

Kamoun, F., Mejdoub, H., Aouissaoui, H., Reinbolt, J., Hammami, A., Jaoua, S. (2005). Purification, amino acid sequence and characterization of Bacthuricin F4, a new bacteriocin produced by *Bacillus thuringiensis*. Journal of Applied Microbiology 98: 881–888. doi:10.1111/j.1365-2672.2004.02513.x.

Kamoun, F., Fguira, I. B., Tounsi, A., Abdelkefi-Mesrati, L., Sanchis, V., Lereclus, D., Jaoua, S. (2009). Generation of Mini-Tn10 transposon insertion mutant library of *Bacillus thuringiensis* for the investigation of genes required for its bacteriocin production. FEMS Microbiology Letters 294: 141–149. doi:10.1111/j.1574-6968.2009.01559.x.

ISSN 2410-3551

ECORFAN® Todos los derechos reservados.

Kamoun, F., Ben Fguira, I., Ben Hassen, N. B., Mejdoub, H., Lereclus, D., Jaoua, S. (2011). Purification and characterization of a new *Bacillus thuringiensis* bacteriocin active against *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus* and *Agrobacterium tumefaciens*. Applied Biochemistry and Biotechnology 165: 300–314. doi:10.1007/s12010-011-9252-9.

Lafuente-Rincón, D. F., Barboza-Corona, J. E., Salcedo-Hernández, R., Abraham-Juárez, R., Valadez-Lira, J. A., Quistián-Martínez, D., De la Fuente-Salcido, N. M. (2013). Bacteriocinas: Metabolitos bacterianos viables para el biocontrol de patógenos. Planta.17: 24-27.

Lee, H., Churey, J. J., Worobo, R. W. (2009a). Biosynthesis and transcriptional analysis of thurincin H, a tandem repeated bacteriocin genetic locus, produced by *Bacillus thuringiensis* SF361. FEMS Microbiology Letters 299: 205–213. doi:10.1111/j.1574-6968.2009.01749.x.

Lee, K. D., Gray, E. J., Mabood, F., Jung, W. J., Charles, T., Clark, S.R.D., Ly, A., Souleimanov, A., Zhou, X., Smith, D.L. (2009b). The class IId bacteriocin thuricin-17 increases plant growth. Planta 229: 747–755- doi:10.1007/s00425-008-0870-6.

McFarland, L.V. (2005). Alternative treatments for *Clostridium difficile* disease: What really works? J. Medical Microbiology. 54: 101–111. doi:10.1099/jmm.0.45753-0.

Murphy, K., O’Sullivan, O., Rea, M. C., Cotter, P. D., Ross, R. P., Hill, C. (2011). Genome mining for radical SAM protein determinants reveals multiple sactibiotic-like gene clusters. PLoS One, 6: e20852. doi:10.1371/journal.pone. 0020852.

Paik, H. D., Bae, S. S., Park, S. H., Pan, J. G. (1997). Identification and partial characterization of tochicin, a bacteriocin produced by *Bacillus thuringiensis* subsp. *tochigiensis*. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology 19: 294–298. doi:10.1038/sj.jim.2900462.

DE LA FUENTE-SALCIDO, Norma M., CASTAÑEDA-RAMÍREZ, José Cristobal y LÓPEZ-DE LA CRUZ, Daniel. Bacteriocinas de *Bacillus thuringiensis*: prometedores antimicrobianos naturales. Revista de Ciencias de la Salud. 2016

Stabb, E.V., Jacobson L. M., Handelsman, J. (1994) Zwittermycin A-producing strains of *Bacillus cereus* from diverse soils. *Applied Environmental Microbiology* 60:4404–4412. doi: 1994 Dec; 60(12): 4404–4412.

Raddadi, N., Cherif, A., Mora, D., Ouzari, H., Boudabous, A., Molinari, F., Daffonchio, D. (2004). The autolytic phenotype of *Bacillus thuringiensis*. *Journal of Applied Microbiology* 97:158–168. doi: 10.1111/j.1365-2672.2004.02287.x.

Raddadi, N., Cherif, A., Mora, D., Brusetti, L., Borin, S., Boudabous, A., Daffonchio, D. (2005). The autolytic phenotype of the *Bacillus cereus* group. *Journal of Applied Microbiology*. 99:1070–1081. doi 10.1111/j.1365-2672.2005.02713.x.

Rea, M. C., Sit, C. S., Clayton, E., O'Connor, P. M., Whittall, R. M., Zheng, J., Veredas, J. C., Ross, P., Hill, C. (2010). Thuricin CD, a posttranslationally modified bacteriocin with a narrow spectrum of activity against *Clostridium difficile*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107: 9352–9357. doi:10.1073/pnas.0913554107.

Rea, M. C., Dobson, A., O'Sullivan, O., Crispie, F., Fouhy, F., Cotter, P. D., Shanahan, F., Kiely, B., Hill, C., Ross, R.P. (2011). Effect of broad and narrow-spectrum antimicrobials on *Clostridium difficile* an microbial diversity in a model of the distal colon. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108: 4639–4644. doi:10.1073/pnas.1001224107.

Ugras, S., Sezen, K., Kati, H., Demirbag, Z. (2013). Purification and characterization of the bacteriocin Thuricin Bn1 produced by *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* Bn1 isolated from a hazelnut pest. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 23(2):167-76.