

Bacterial Bioactive Metabolites: A Review on Antimicrobial Potential and Applications

Metabolit Bioaktif Bakteri: Tinjauan tentang Potensi Antimikroba dan Aplikasinya

Bastian Nova ^{a*}, Epi Supri Wardi ^b, Diza Sartika ^b

^a Departemen Teknologi Pangan dan Hasil Pertanian, Fakultas Teknologi Pertanian, Universitas Andalas, Sumatra Barat, Indonesia.

^b Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Perintis Indonesia, Sumatra Barat, Indonesia.

*Corresponding Authors: bastiannova@ae.unand.ac.id

Abstract

Bacteria are a promising source of bioactive compounds. This review provides a concise overview of existing research on antimicrobial molecules from bacteria. Additionally, it briefly summarizes bacteriocins, non-ribosomal peptides, polyketides, and lipopeptides targeting pathogens resistant to several drugs, considering next-generation antibiotics. The review highlights the potential use of bacteria as a source of antimicrobials for biotechnological, nutraceutical, and pharmaceutical applications. However, further investigation is needed to isolate, separate, purify, and characterize these bioactive compounds, as well as to formulate them into clinically approved antibiotics.

Keywords: antibacterial, bacteriocin, non-ribosomal peptide, polyketide, lipopeptide

Abstrak

Bakteri merupakan sumber yang menjanjikan dari senyawa bioaktif. Dalam tinjauan ini, penelitian yang ada mengenai molekul antimikroba dari bakteri disajikan secara ringkas. Selain itu, tinjauan ini secara singkat merangkum bakteriosin, non-ribosomal peptida, poliketida, dan lipopeptida yang menargetkan patogen yang resisten terhadap beberapa obat dan mempertimbangkan antibiotik generasi berikutnya. Tinjauan ini menyoroti kemungkinan penggunaan bakteri sebagai sumber antimikroba untuk aplikasi bioteknologi, nutrasetik, dan farmasi. Namun, investigasi lebih lanjut diperlukan untuk mengisolasi, memisahkan, membersihkan, dan mengkarakterisasi senyawa bioaktif ini serta memformulasenya menjadi antibiotik yang disetujui secara klinis.

Kata Kunci: antibakteri, bakteriosin, non-ribosomal peptida, poliketida, lipopeptida



Copyright © 2020 The author(s). You are free to : **Share** (copy and redistribute the material in any medium or format) and **Adapt** (remix, transform, and build upon the material) under the following terms: **Attribution** — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; **NonCommercial** — You may not use the material for commercial purposes; **ShareAlike** — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Article History:

Received: xxxxx,
Revised:
Accepted: xxxxx,
Available Online : xxxxx.

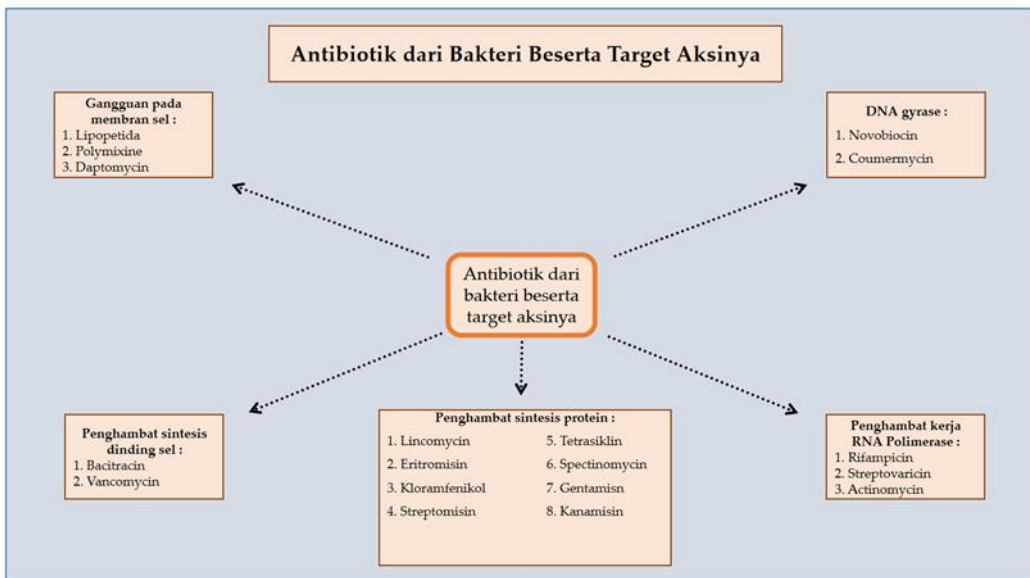
QR access this Article



<https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v7i3.514>

Pendahuluan

Selama beberapa dekade terakhir, antibiotik telah menyelamatkan jutaan nyawa. Namun, prevalensi resistensi obat multidrug (MDR) pada strain mikroba, yang mengurangi efektivitas antibiotik tersebut, telah menjadi masalah serius yang harus dihadapi. Kemunculan dan prevalensi strain mikroba yang resisten terhadap antibiotik tetap menjadi salah satu masalah kesehatan utama abad ke-21. Hal ini menciptakan tekanan besar pada mikrobiota alami, mengganggu keseimbangan ekosistem mikroba dalam tubuh manusia dan lingkungan. Patogen ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Enterobacter*) adalah salah satu tantangan terbesar dalam dunia medis. Hal ini disebabkan karena banyak dari patogen ini adalah isolat MDR yang sulit diobati dengan antibiotik konvensional [1].



Gambar 1. Antibiotik yang dihasilkan oleh bakteri dan target aksinya [2].

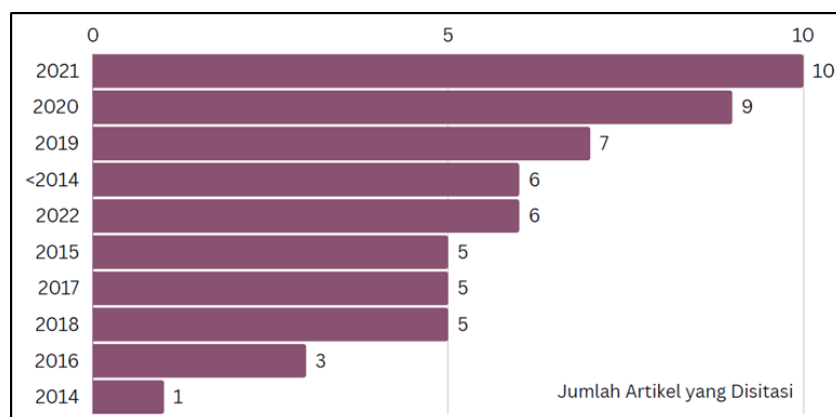
Selain itu, peningkatan konsumsi produk ternak di negara-negara berpendapatan menengah diperkirakan akan menyebabkan peningkatan konsumsi antimikroba hingga 67%. Negara-negara seperti India, Brasil, China, Rusia, dan Afrika Selatan diprediksi akan mengalami peningkatan konsumsi hingga dua kali lipat pada tahun 2030 [3]. Artikel review ini merekapitulasi berbagai jenis metabolit mikroba, termasuk hormon pertumbuhan, pigmen, dan antibiotik, yang telah menjadi sumber penting untuk pengembangan obat. Sebagian besar metabolit mikroba memiliki potensi antimikroba yang spesifik dan bertindak pada situs target tertentu (Gambar 1). Oleh karena itu, mereka dapat menjadi sumber yang potensial untuk berbagai aplikasi bioteknologi, khususnya dalam bidang farmasi dan nutrasetik [4]. Pada akhir tahun 1980-an, terjadi pergeseran dalam penemuan obat dari obat sintesis menjadi obat alam yang menghasilkan penemuan sekitar 50% obat alami dari tahun 1981 hingga 2010, menunjukkan potensi besar dari metabolit mikroba sebagai sumber obat baru [5]. Salah satunya adalah prodigiosin, pigmen antimikroba yang diproduksi oleh bakteri laut *Vibrio ruber*. Pigmen ini telah terbukti mampu menginduksi aktivitas autolitik pada *Bacillus subtilis*, menunjukkan potensi besar sebagai agen antimikroba.. Demikian pula *lantibiotik* dari bakteri Gram-positif telah direkayasa ulang secara biologis untuk meningkatkan efektivitasnya terhadap berbagai strain bakteri dan untuk meningkatkan stabilitas mereka saat melalui saluran pencernaan dan membuat mereka tahan terhadap protease [6].

Pada artikel ini juga akan dibahas secara singkat mengenai senyawa-senyawa antimikroba yang dihasilkan oleh bakteri, seperti bakteriosin dari Bakteri Asam Laktat (LAB) yang dapat mengganggu integritas membran sel atau menghambat sintesis dinding sel, protein, dan sintesis asam nukleat pada bakteri patogen. Senyawa antimikroba seperti vinaseulin, bafilomisin, antimosin, dan senyawa antimetisilin-resistant *S. aureus*

lainnya yang disintesis oleh *Streptomyces spp.*, yang bertindak secara antagonis terhadap berbagai strain mikroba juga dibahas dalam tinjauan ini.

Metode Penelitian

Artikel ini disusun berdasarkan tinjauan literatur yang komprehensif. Pencarian artikel dilakukan secara daring melalui *Google Scholar*, *Pubmed*, *Research Gate*, dan *Scopus*. Kata kunci yang digunakan meliputi *Bioactive compounds from bacteria*, *Bacteriocin from bacteria*, *Bacteriocine Lactic Acid Bacteria*, *Bacterial nonribosomal synthesized peptides*, *Bacterial polyketides*, dan *Lipopeptides from bacteria*. Referensi yang digunakan dalam artikel ini terdiri dari artikel penelitian dan tinjauan literatur yang diterbitkan antara tahun 2014 hingga 2024. Selain itu, 6 artikel yang diterbitkan sebelum tahun 2014 juga disertakan karena menyediakan landasan teori yang penting dan relevan untuk menunjang dalam artikel ini. Distribusi artikel yang dirujuk berdasarkan tahun publikasi sebagaimana pada Gambar 2. Gambar ini menunjukkan tren penelitian pada metabolit bioaktif bakteri dalam dekade terakhir, memberikan gambaran mengenai perkembangan penelitian di bidang ini.



Gambar 2. Jumlah artikel per tahun yang dijadikan rujukan.

Hasil dan Diskusi

Senyawa antimikroba telah lama digunakan dalam berbagai keperluan, seperti untuk menunda kerusakan bahan makanan atau tanaman oleh patogen tumbuhan di bidang pertanian, serta untuk memperpanjang umur simpan produk di industri makanan [7]. Contoh senyawa antimikroba yang sering digunakan meliputi antibiotik alami seperti nisin dan iturin yang dihasilkan oleh bakteri. Bakteri laut memiliki banyak metabolit sekunder yang unik dibandingkan dengan bakteri darat. Hal ini disebabkan oleh lingkungan laut yang lebih kompleks dan kompetitif secara biologis, serta dipengaruhi oleh tekanan, suhu, salinitas, oksigen, cahaya, dan kondisi pH yang unik di laut. Kondisi-kondisi ini membuat bakteri laut menjadi sumber yang kaya akan antibiotik yang efektif.

Penelitian-penelitian yang telah dilakukan berhasil mengisolasi dan mengidentifikasi berbagai senyawa antimikroba dari bakteri laut yang mampu melawan patogen yang resisten terhadap obat [8]. Sebagai contoh, *Marinomonas mediterranea*, sejenis bakteri laut yang diambil dari perairan Laut Mediterania di pantai Murcia, telah terbukti memiliki aktivitas antagonis terhadap *Pseudomonas sp.* dan *S. aureus* yang resisten terhadap antibiotik sefotaksim dan metisilin. Aktivitas antimikroba ini diduga karena kemampuannya mengganggu sintesis dinding sel bakteri target. [2]. Penelitian oleh Ayuningrum dkk.[9] berhasil mengisolasi isatin dari bakteri laut *Pseudoalteromonas rubra* TKJD 22 yang menunjukkan aktivitas antibakteri terhadap patogen MDR seperti *E. coli*, *B. cereus*, *Micrococcus luteus*, dan *B. megaterium*. Isatin ini bekerja dengan menghambat sintesis protein pada bakteri target, sehingga menghambat pertumbuhan dan proliferasi bakteri.

Senyawa seperti *ieodoglucomide* dan *ieodoglikolipid* yang diisolasi dari ekstrak etil asetat *Bacillus licheniformis* yang ditemukan di laut juga telah terbukti memiliki aktivitas antijamur terhadap patogen tanaman *Colletotrichum acutatum* dan *Botrytis cinerea*, serta terhadap jamur patogen manusia *Candida albicans*

[10]. Demikian pula, poliketida *janthinopolyenemycin* A dan B yang diambil dari proteobakteri *Janthinobacterium spp.* strain ZZ145 dan ZZ148, telah terbukti mampu menghambat pertumbuhan *C. albicans* [11]. Senyawa tersebut bekerja dengan mengganggu integritas membran sel jamur, sehingga menyebabkan lisis sel dan menghambat pertumbuhan jamur. Senyawa2 tersebut memiliki potensi aplikasi besar dalam bidang pertanian untuk pengendalian penyakit tanaman serta dalam kedokteran untuk pengobatan infeksi jamur pada manusia.

Studi oleh Zhang dkk. [12] melaporkan bahwa *Streptoseomycin*, suatu makrolakton yang ditemukan dari *Streptomyces seoulensis* A01, memiliki aktivitas spesifik terhadap bakteri mikroaerofil *Helicobacter pylori*. Bacicyclin, sebuah peptida siklik yang diisolasi dari strain *Bacillus sp.* BC028 yang berkaitan dengan kerang (*Mytilus edulis*), juga telah ditemukan memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan *Enterococcus faecalis* dan *S. aureus* dengan nilai Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) masing-masing sebesar 8 dan 12 μ M [13]. Mekanisme kerja *Streptoseomycin* melibatkan penghambatan sintesis protein, sedangkan *Bacicyclin* bekerja dengan merusak membran sel bakteri target.

Strain-strain *Bacillus* yang berasal baik dari lingkungan laut maupun darat dikenal secara luas karena kemampuannya menghasilkan beragam metabolit biokontrol. Ini termasuk peptida antimikroba yang disintesis secara ribosomal (dikenal sebagai bakteriosin), serta peptida yang disintesis secara non-ribosomal (NRPs) dan poliketida (PKs). *Bacillus* telah terbukti sebagai produsen utama dari berbagai senyawa antimikroba ini, sebagai contoh, *Bacillus subtilis* menghasilkan bakteriosin subtilin dan iturin, yang memiliki aktivitas antimikroba signifikan. *Bacillus amyloliquefaciens* menghasilkan fengycin yang efektif melawan jamur patogen. [14, 15].

Peptida antimikroba yang disintesis secara ribosomal (bakteriosin) dan Senyawa Penghambat Serupa Bakteriosin

Bakteriosin adalah peptida antimikroba yang disintesis secara ribosomal yang dilaporkan berasal dari bakteri dan beberapa anggota arkea. Bakteri usus Gram-negatif *Escherichia coli* menghasilkan protein bakteriosidal, kolisin, yang lebih besar dari 20 kDa yang bersifat antagonis terhadap strain zoonotik dan dapat membentuk garis pertahanan terhadap strain yang resisten terhadap berbagai obat [16]. Bakteriosin telah menarik perhatian yang meningkat karena penggunaannya sebagai pengawet makanan dan antibiotik terapeutik. Selain itu, mereka juga mendapat perhatian karena mereka memiliki mekanisme yang beraksi cepat dengan membentuk pori-pori dalam membran sel bakteri target, bahkan pada konsentrasi yang sangat rendah. Bakteriosin yang ditemukan dari hasil penelitian beberapa tahun belakangan ini disajikan dalam Tabel 1, yang mencakup jenis bakteriosin, bakteri penghasilnya, dan mekanisme kerjanya.

Studi oleh Hoyt dkk. [17] berhasil mengisolasi bakteriosin laut pertama dari *Vibrio harveyi* setelah menyaring 795 strain *Vibrio sp.* dari Pulau Galveston, Texas, Amerika Serikat. Ini membuka jalan bagi penelitian lebih lanjut yang berfokus pada identifikasi dan karakterisasi biokimia bakteriosin serta senyawa serupa. Genera bakteri laut yang diketahui menghasilkan bakteriosin termasuk *Aeromonas*, *Bacillus*, *Burkholderia*, *Lactococcus*, *Pseudomonas*, *Photobacterium*, *Pediococcus*, *Enterococcus*, *Stenotrophomonas*, *Carnobacterium*, *Pseudoalteromonas*, *Streptomyces*, dan beberapa genera lainnya. Perbedaan utama antara bakteriosin dari lingkungan laut dan darat adalah bahwa bakteriosin laut tahan terhadap suhu tinggi dan rendah, stres osmotik, serta berbagai enzim proteolitik dan pelarut organik [18].

Bakteriosin dari bakteri asam laktat (BAL) telah menarik perhatian yang signifikan karena kualitasnya yang cocok untuk aplikasi dalam makanan serta relevansinya dalam industri makanan. BAL adalah mikroorganisme hidup yang, ketika dikonsumsi dalam jumlah yang sesuai, dapat memberikan manfaat kesehatan dengan mempromosikan dan memelihara sistem kekebalan tubuh yang kuat. Dengan demikian, BAL memberikan nilai gizi tambahan kepada konsumen dan berperan sebagai penguat kekebalan terhadap penyakit dan infeksi. Produk-produk LAB umumnya dianggap aman sebagai bagian dari makanan manusia oleh Badan Pengawas Makanan dan Obat Amerika Serikat/FDA. Oleh karena itu, penggunaan bakteriosin dari LAB untuk mengendalikan pertumbuhan bakteri patogen atau tidak diinginkan dianggap lebih aman dibandingkan dengan penggunaan bahan pengawet kimia sintetis. Bakteriosin yang diproduksi oleh BAL memiliki sifat antimikroba yang spesifik, yang dapat menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri patogen tanpa mengganggu mikrobiota alami dalam saluran pencernaan manusia. Hal ini menjadikan

bakteriosin sebagai alternatif alami yang menarik untuk digunakan dalam pengawetan makanan, terutama dalam produk-produk yang rentan terhadap kontaminasi mikroba.

Selain itu, bakteriosin memiliki kestabilan yang baik terhadap panas dan pH, yang membuatnya efektif dalam berbagai kondisi penyimpanan dan pengolahan makanan. Penggunaan bakteriosin dalam industri makanan tidak hanya membantu memperpanjang umur simpan produk tetapi juga dapat meningkatkan keamanan pangan dengan mengurangi risiko penyakit yang ditularkan melalui makanan [19].

Studi oleh Lozo dkk [20] berhasil mengisolasi bakteri *Lactobacillus paracasei* dari keju putih acar yang umumnya dibuat di rumah. Mereka melaporkan bahwa bakteri ini menghasilkan bakteriosin 217 (Bac217), yang menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus*, *Salmonella sp.*, dan *Staphylococcus aureus*. Temuan ini menunjukkan potensi aplikatif bakteriosin dari LAB dalam mengontrol pertumbuhan bakteri patogen dalam konteks pangan, yang dapat digunakan untuk meningkatkan keamanan dan umur simpan produk makanan.

Table 1. Beberapa bakteriosin dan bakteri penghasilnya

Tipe Bakteriosin	Nama Bakteriosin	Bakteri Penghasil Bakteriosin	Mekanisme kerja	Referensi	
Bakteriosin tipe I	Nisin Z dan Q, Enterocin W, Nukacin ISK-1	Lactococcus lactis	Permeabilisasi membran membentuk pori	[24]	
Bakteriosin tipe II	Iia	Enterocin NKR-5-3C, Enterocin A, Leucocin A, Munditicin	Pediococcus pentosaceus, P. acidilactici, and L. sakei	Permeabilisasi membran membentuk pori	[25]
	Iib	Lactococcin Q, Enterocin NRK-5-3AZ, Enterocin X	<i>L. lactis sub sp. cremoris</i> , <i>L. plantarum</i>	Permeabilisasi membran membentuk pori	[26]
	Iic	Lactocyclicin Q, Leucocyclicin Q,	L. Gasseri, Enterococcus faecalis, <i>L.garvieae</i>	Permeabilisasi membran membentuk pori	[27]
	Iid	Lacticin Q dan Z, Weissellicin Y dan M, Leucocin Q dan N, Bactofencin A, LsbB	<i>L.salivarius</i> , <i>L. lactis Sub sp. Lactis</i>	Permeabilisasi membran membentuk pori	[26, 28]
Bakteriosin tipe III	IIIa	Lysostaphin dan Enterolysin A	<i>Staphylolyticus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	Menghancurkan dinding sel	[29]
	IIIb	Helveticin J	<i>Lactobacillus helveticus</i>	Mengganggu potensial membran, yang menyebabkan efusi ATP	[30]

Studi oleh Drissi dkk [21] menyatakan bahwa bakteriosin tersebar luas di saluran pencernaan manusia, dengan 317 genom mikroba mengkodekan bakteriosin kelas I (44%) dibandingkan dengan kelas II (38,6%) dan kelas III (17,3%). Mereka juga mencatat bahwa bakteriosin yang dihasilkan oleh mikrobiota usus, khususnya bakteriosin kelas I, menunjukkan aktivitas antimikroba yang rendah, sementara bakteriosin kelas

II, umumnya berasal dari bakteri yang tidak dominan di usus. Studi oleh Leite dan timnya [22] menjelaskan tentang BLIS (*Bacteriocin-Like Inhibitory Substances*) yang dihasilkan oleh *B. cereus* LFB-FIOCRUZ 1640. BLIS tersebut menunjukkan aktivitas terhadap *Listeria monocytogenes* dan spesies *Bacillus* lainnya di dalam pulp nanas, menunjukkan potensi penggunaannya sebagai pengawet bio makanan yang potensial. Jawan dan timnya [23] menyarankan bahwa BLIS dari *L. lactis* Gh1 mampu menghambat pertumbuhan *L. monocytogenes* dan dapat digunakan dalam industri makanan sebagai makanan fungsional untuk persiapan kultur starter dan produk probiotik. Selain itu, BLIS dari *B. subtilis* BSC35 terbukti menghambat *Clostridium perfringens*, sehingga dapat digunakan untuk mengendalikan pertumbuhan *C. perfringens* dalam makanan fermentasi.

Namun, banyak faktor dapat mengurangi aktivitas antimikroba BLIS, yang pada gilirannya mempengaruhi efektivitas bakteriosin. Faktor-faktor tersebut termasuk kemunculan strain yang resisten terhadap bakteriosin, kondisi yang merusak aktivitas biologisnya seperti oksidasi, kelarutan yang rendah, paparan protease atau inaktivasi oleh bahan tambahan lain, dan perubahan pH atau suhu. Oleh karena itu, penting untuk mengembangkan sistem antimikroba yang mampu mengurangi kelemahan-kelemahan ini dan memaksimalkan potensi bioprotektif bakteriosin.

Nisin, yang termasuk dalam kelas I bakteriosin, merupakan peptida antimikroba pertama yang diisolasi dari *Lactococcus* dan *Streptococcus sp.* Peptida ini telah dianggap aman digunakan (GRAS) oleh Badan Pengawas Makanan dan Obat Amerika Serikat (FDA) serta Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) [31]. Nisin telah diterapkan untuk menghambat pertumbuhan mikroba dalam berbagai produk makanan seperti daging sapi, daging cincang, sosis, telur utuh cair, dan unggas. Studi telah melaporkan bahwa ketika nisin di-crosslink dengan kitosan, konsentrasi hambatan minimal (MIC) untuk *Staphylococcus aureus* ATCC6538 dapat dikurangi dari 48 µg/mL menjadi 40 µg/mL. Aktivitas antimikroba nisin meningkat setelah di-crosslink dengan konsentrasi kitosan yang lebih rendah, memungkinkan penetrasi yang lebih baik ke dalam membran lipid [32]. Kestabilan antibakteri nisin juga berhasil ditingkatkan setelah dikonjugasikan dengan gellan, sehingga konjugat ini dapat menjadi biomaterial yang menjanjikan untuk aplikasi dalam perban luka dan lapisan transplantasi [33]. Studi lain menunjukkan bahwa nisin bersinergi dengan polimiksin dalam memerangi biofilm *Pseudomonas aeruginosa*, mengurangi dosis polimiksin yang diperlukan untuk mengganggu biofilm tersebut. Polimiksin memfasilitasi transfer nisin ke sasaran, dan tindakan sinergis nisin juga teramati dengan klaritromisin terhadap *P. aeruginosa*, serta dengan antibiotik non-beta-laktam lainnya terhadap *Staphylococcus aureus* Resistensi Meticillin (MRSA) [34] dan strain *Enterococcus* yang tahan terhadap vankomisin [35]. Studi oleh Webber dan rekan-rekannya [36] menunjukkan bahwa nisin yang disematkan dalam lapisan ganda polielektrolit (PEMs) dengan muatan positif Z di dalam sembilan lapisan carrageenan (CAR) dan kitosan (CS) membentuk film dengan aktivitas antimikroba terhadap *S. aureus* dan MRSA. Potensi antimikroba dari lapisan ganda CAR/CS menjanjikan dalam aplikasi industri makanan, farmasi, dan biomedis.

Mekanisme aksi bakteriosin dapat bervariasi tergantung pada molekul reseptor bakteriosin yang digunakan. Meskipun bakteriosin dari kelas yang sama mungkin menggunakan reseptor yang sama, cara interaksi mereka dengan molekul reseptor tersebut dan efeknya pada sel target bisa sangat berbeda. Sebagai contoh, bakteriosin laktokosin A dan laktokosin Z memiliki kemiripan sebesar 55,6% pada daerah terminal N dan keduanya menggunakan komponen IIC dan IID dari sistem fosfotransferase manosa (man-PTS) sebagai molekul reseptor pada sel target. Meskipun demikian, laktokosin A menyebabkan pembentukan pori dan menghancurkan potensial membran sel, sementara laktokosin Z membunuh sel target tanpa mengikuti salah satu dari mekanisme ini. Studi oleh Kjos dan koleganya [37] serta Lozo dkk [38] telah menggambarkan klasifikasi bakteriosin berdasarkan molekul reseptor dalam sel target berdasarkan kemiripan struktural dalam molekul reseptor yang sama. Hal ini menunjukkan bahwa bakteriosin dapat memiliki mekanisme aksi yang berbeda-beda meskipun menggunakan reseptor yang sama.

Kelas I bakteriosin, seperti lantibiotik kationik contohnya nisin, berikatan secara elektrostatik dengan fosfolipid membran yang bermuatan negatif. Ini memungkinkan interaksi lebih lanjut dari domain hidrofobik bakteriosin dengan membran sitoplasma target (lipid II), yang pada gilirannya mencegah biosintesis peptidoglikan [26, 39]. Dengan cara ini, bakteriosin ini dapat menghambat pertumbuhan mikroba. Bakteriosin kelas III, seperti enterolisins A, memiliki domain endopeptidase di ujung N-terminal dan domain pengenalan substrat di ujung C-terminal. Bakteriosin ini menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap streptokokus dengan cara memotong ikatan silang peptidoglikan antara l-alanin dan d-glutamat dari peptida batang, serta antara l-lisin dari peptida batang dan d-aspartat dari jembatan interpeptida dari sel target. Dengan mekanisme

ini, enterolisin A dapat mengganggu integritas dinding sel bakteri dan menghambat pertumbuhan mikroba [40].

Peptida yang Disintesis Non-Ribosomal (NRPs) dan Poliketida (PKs)

Senyawa non-ribosomal peptide/*Non-Ribosomal Synthesized Peptides* (NRPs) dan Poliketida/*Polyketide* (PKs) meliputi berbagai jenis senyawa siklik, linear, dan bercabang. Mereka disintesis oleh enzim komposit yang dikenal sebagai *non-ribosomal peptide synthetases* (NRPS), *polyketide synthetases* (PKS), dan hibrida NRPS/ [15, 41]. NRPs dan PKs adalah dua kelas senyawa antimikroba yang penting karena keragaman struktur dan aktivitas biologisnya. Contoh NRPs termasuk peptida antimikroba seperti gramicidin dan bleomycin, sementara contoh PKs meliputi antibiotik seperti eritromisin dan pikromisin. Lipopeptida (LP) adalah contoh NRPs yang diproduksi oleh Bacillales, dan memiliki aktivitas antimikroba yang signifikan [42]. Meskipun BAL dianggap sebagai produsen utama peptida antimikroba yang disintesis secara ribosomal, seperti yang telah ditinjau oleh Alvarez-Sieiro dkk [40] dan Pircalabioru dkk [26], skema klasifikasi untuk senyawa antimikroba yang diproduksi oleh *Bacillus* belum dieksplorasi secara mendalam dibandingkan dengan BAL.

Caulier dkk [15] melakukan tinjauan dan pembaruan terhadap klasifikasi metabolit antimikroba dari kelompok *Bacillus subtilis* berdasarkan jalur biosintesis dan sifat kimianya. Sementara itu, Zhao dkk [14] mengenali 31 jenis PKs, NRPs, dan antimikroba yang disintesis oleh hibrida NRPS/PKS menggunakan metode analisis antiSMASH, sebuah analisa bioinformatika yang memungkinkan identifikasi dan analisis jalur biosintesis senyawa sekunder dalam genom mikroba. Ini menunjukkan variasi yang signifikan dalam jenis dan karakteristik senyawa antimikroba yang diproduksi oleh bakteri *Bacillus*.

Lipopeptida (LPs)

Lipopeptida (LPs) terjadi secara alami dan berasal dari bakteri. Mereka mengandung rantai alkil hidrofobik panjang yang terikat pada polipeptida hidrofilik, dan dapat membentuk struktur siklik atau linear. LPs digunakan dalam berbagai aplikasi, termasuk sebagai agen antimikroba, antijamur, dan pengendalian hama. LPs tradisional termasuk iturin, surfactin, dan fengycin yang diproduksi dari spesies *Bacillus*, dimana setiap homolog memiliki perbedaan dalam panjang rantai asil, pola percabangan, dan saturasi (Tabel 2).

LPs terdiri dari motif peptida anionik (seperti surfaktin dan daptomisin) atau kationik (seperti kolistin dan polimiksin B), yang menentukan rentang aktivitas antimikroba mereka. Sebagai contoh, *Bacillus sp.* P5 diketahui mensintesis LPs seperti *iturin A*, bakteriosin subtilisin A, dan surfaktin, yang semuanya menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap *Listeria monocytogenes* dan *Bacillus cereus*, serta aktivitas antijamur [43].

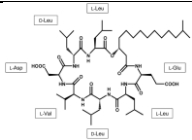
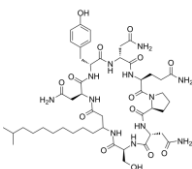
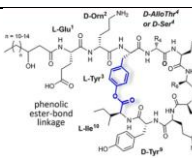
Studi oleh Kourmentza dkk [44] melaporkan bahwa campuran LPs seperti *mycosubtilin* dan *mycosubtilin*/surfaktin mampu menghambat pertumbuhan jamur berfilamen seperti *Byssoschlamys fulva* dan *Paecilomyces variotti*, dengan Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) berkisar antara 1 hingga 16 mg/L, serta *Candida krusei* dengan KHM berkisar antara 16 hingga 64 mg/L. Ini menunjukkan potensi aplikasi LPs dalam mengendalikan pertumbuhan mikroorganisme patogen.

Surfactin adalah suatu heptapeptida siklik yang membentuk jembatan lakton dengan asam lemak β -hidroksi, dan merupakan biosurfaktan paling kuat yang diketahui. Senyawa ini menunjukkan sejumlah aktivitas, termasuk sifat hemolitik, antiviral, anti-mikoplasma, dan antibakteri [50]. *Surfactin* yang berasal dari *Bacillus velezensis* MS20 menunjukkan adanya agregasi bakteri yang signifikan terhadap patogen klinis *Pseudomonas aeruginosa* MTCC424, *Escherichia coli* MTCC43, *Klebsiella pneumoniae* MTCC9751, dan *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap metisilin (MRSA), serta sifat kondensasi miselial terhadap fitopatogen jamur *Rhizoctonia solani* [51]. Banyak peneliti mengklaim bahwa setelah dimasukkan ke dalam lapisan lipid, *surfactin* bertindak dengan membentuk saluran independen tegangan dalam biofilm. Hal ini menyebabkan kerusakan pada integritas membran dan permeabilitas ion, terutama K^+ dan Ca^{2+} , yang pada gilirannya mengganggu fungsi membran sel [52]. Aplikasi praktis *surfactin* meliputi penggunaan sebagai agen antimikroba dalam produk pembersih dan pengawet makanan, serta sebagai agen biokontrol dalam pertanian.

Iturin terdiri dari beberapa isoform, termasuk A, C, D, dan E, serta *bacillomycin* D, F, dan L, dan *mycosubtilin*. Mereka menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara yang serupa dengan bakteriosin kelas I dan kelas II [53]. Sebagai contoh, *Bacillus velezensis* 11-5 yang berasal dari laut menghasilkan lipopeptida siklik/Cyclic Lipopeptide (CLP) *iturin A*, yang dianggap sebagai agen antagonis terhadap *Magnaporthe*

oryzae, patogen pada tanaman padi [54]. *Fengycin*, yang merupakan lipopeptida anti-jamur, juga diisolasi dari *Bacillus sp.* dan sering disebut sebagai plipastatin. Baik *iturin* maupun *fengycin* bertindak sebagai agen pengendalian hayati yang mampu mencegah penyakit tanaman dan menghambat perkembangan berbagai patogen jamur tanaman, termasuk *Aspergillus flavus*, *Rhizoctonia solani*, *Fusarium graminearum*, *Botrytis cinerea*, dan *Penicillium expansum* [55]. Mekanisme kerja *fengycin* melibatkan pengikatan pada membran sel jamur, menyebabkan perubahan struktur membran dan kebocoran isi sel, yang akhirnya menyebabkan kematian sel. Aplikasi praktis dari *fengycin* meliputi penggunaannya sebagai agen biokontrol dalam pertanian untuk melindungi tanaman dari infeksi jamur dan meningkatkan hasil panen.

Table 2. Beberapa tipe LPs dan bakteri penghasilnya

Tipe LPs	Ukuran Molekul	Struktur Kimia	Bakteri Penghasil	Aplikasi LPs	Referensi
<i>Surfactin</i>	~1,03 kDa		<i>B. subtilis</i> MSH1 dan <i>B. amyloliquefaciens</i> ES-2	Antimikroba, antifungal, antimikoplasmata, hemolisis, dan pembentukan canel ion pada membran lipid	[45, 46]
<i>Iturin</i>	~1,04 kDa		<i>B. subtilis</i> , <i>B. amyloliquefaciens</i> B128, dan <i>B. amyloliquefaciens</i> BUZ-14	Antimikroba, antifungal, mengganggu membran sel fungi dengan meningkatkan konduktivitas listrik dari membran lipid bimolekuler	[47]
<i>Fengycin</i>	~1463,7 g/mol		<i>B. subtilis</i>	Bertindak sebagai agen biologis yang menunjukkan aktivitas hipokolesterolemik, imunomodulator, antibiotik, antiviral, dan antitumor; toksin; dan penghambat enzim	[48, 49]

Meskipun demikian, lipopeptida merupakan kelas antibiotik yang relatif baru dan menunjukkan berbagai aktivitas. Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam tentang struktur dan fungsi mereka diperlukan untuk mengoptimalkan pemanfaatan mereka sebagai agen antimikroba yang kuat, tambahan pakan, dan sistem pengiriman obat.

Kesimpulan

Bakteri merupakan sumber yang menjanjikan untuk penemuan senyawa bioaktif baru yang memiliki aplikasi dalam bidang farmasi dan nutrasetik. Contoh senyawa ini termasuk peptida antimikroba, poliketida, dan lipopeptida seperti iturin dan fengycin, yang efektif melawan berbagai patogen. Pengembangan alat bioteknologi modern seperti analisis genomik dan pemodelan molekuler telah memungkinkan desain agen antimikroba yang lebih spesifik, toksisitas rendah, dan ramah lingkungan. Aplikasi mikroorganisme tidak hanya terbatas pada makanan manusia, pakan hewan, dan pertanian, tetapi juga merambah ke bidang lainnya karena permintaan pasar yang terus meningkat. Ini mendorong penelitian dan pengembangan antibiotik dan pengawet baru yang inovatif. Dengan demikian, eksploitasi keanekaragaman hayati bakteri dan potensi bioteknologi menjadi kunci dalam penemuan senyawa bioaktif baru untuk mengobati penyakit yang mengancam jiwa dan menjaga kesehatan manusia di masa depan.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan yang relevan terkait dengan artikel ini.

Referensi

- [1] Feehan B, Ran Q, Monk K, Nagaraja TG, Tokach MD, Amachawadi RG, et al. High proportions of single-nucleotide variations associated with multidrug resistance in swine gut microbial populations. *BioRxiv* 2022:2022.12.03.518979.
- [2] Rani A, Saini KC, Bast F, Varjani S, Mehariya S, Bhatia SK, et al. A review on microbial products and their perspective application as antimicrobial agents. *Biomolecules* 2021;11. <https://doi.org/10.3390/biom11121860>.
- [3] Cuong N V., Padungtod P, Thwaites G, Carrique-Mas JJ. Antimicrobial usage in animal production: A review of the literature with a focus on low-and middle-income countries. *Antibiotics* 2018;7. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7030075>.
- [4] De Giani A, Zampolli J, Di Gennaro P. Recent Trends on Biosurfactants With Antimicrobial Activity Produced by Bacteria Associated With Human Health: Different Perspectives on Their Properties, Challenges, and Potential Applications. *Front Microbiol* 2021;12:1–14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.655150>.
- [5] Berdigaliyev N, Aljofan M. An overview of drug discovery and development. *Future Med Chem* 2020;12:939–47. <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0307>.
- [6] Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:701–12. <https://doi.org/10.1038/nrn3346>.
- [7] Barcenilla C, Ducic M, López M, Prieto M, Álvarez-Ordóñez A. Application of lactic acid bacteria for the biopreservation of meat products: A systematic review. *Meat Sci* 2022;183. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2021.108661>.
- [8] Barbosa F, Pinto E, Kijjoa A, Pinto M, Sousa E. Targeting antimicrobial drug resistance with marine natural products. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106005>.
- [9] Ayuningrum D, Liu Y, Riyanti, Sibero MT, Kristiana R, Asagabaldan MA, et al. Tunicate-associated bacteria show a great potential for the discovery of antimicrobial compounds. *PLoS One* 2019;14:1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213797>.
- [10] Tareq FS, Lee HS, Lee YJ, Lee JS, Shin HJ. Ieodoglucomide C and ieodoglycolipid, new glycolipids from a marine-derived bacterium *Bacillus licheniformis* 09IDYM23. *Lipids* 2015;50:513–9. <https://doi.org/10.1007/s11745-015-4014-z>.
- [11] Anjum K, Sadiq I, Chen L, Kaleem S, Li XC, Zhang Z, et al. Novel antifungal janthinopolyenemycins A and B from a co-culture of marine-associated *Janthinobacterium* spp. ZZ145 and ZZ148. *Tetrahedron Lett* 2018;59:3490–4. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.08.022>.
- [12] Zhang B, Wang KB, Wang W, Bi SF, Mei YN, Deng XZ, et al. Discovery, Biosynthesis, and Heterologous Production of Streptoseomycin, an Anti-Microaerophilic Bacteria Macrodilactone. *Org Lett* 2018;20:2967–71. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01006>.

- [13] Wiese J, Abdelmohsen UR, Motiei A, Humeida UH, Imhoff JF. Bacicyclin, a new antibacterial cyclic hexapeptide from *Bacillus* sp. strain BC028 isolated from *Mytilus edulis*. *Bioorganic Med Chem Lett* 2018;28:558–61. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.01.062>.
- [14] Zhao X, Kuipers OP. Identification and classification of known and putative antimicrobial compounds produced by a wide variety of Bacillales species. *BMC Genomics* 2016;17:1–18. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3224-y>.
- [15] Caulier S, Nannan C, Gillis A, Licciardi F, Bragard C, Mahillon J. Overview of the antimicrobial compounds produced by members of the *Bacillus subtilis* group. *Front Microbiol* 2019;10:1–19. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00302>.
- [16] Le MNT, Kawada-Matsuo M, Komatsuzawa H. Efficiency of Antimicrobial Peptides Against Multidrug-Resistant Staphylococcal Pathogens. *Front Microbiol* 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.930629>.
- [17] Hoyt PR, Sizemore RK. Competitive dominance by a bacteriocin-producing *Vibrio harveyi* strain. *Appl Environ Microbiol* 1982;44:653–8. <https://doi.org/10.1128/aem.44.3.653-658.1982>.
- [18] Hatosy SM, Martiny AC. The ocean as a global reservoir of antibiotic resistance genes. *Appl Environ Microbiol* 2015;81:7593–9. <https://doi.org/10.1128/AEM.00736-15>.
- [19] Evivie SE, Huo GC, Igene JO, Bian X. Some current applications, limitations and future perspectives of lactic acid bacteria as probiotics. *Food Nutr Res* 2017;61. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1318034>.
- [20] Lozo J, Vukasinovic M, Strahinic I, Topisirovic L. Characterization and antimicrobial activity of bacteriocin 217 produced by natural isolate *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* BGBUK2-16. *J Food Prot* 2004;67:2727–34. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-67.12.2727>.
- [21] Drissi F, Buffet S, Raoult D, Merhej V. Common occurrence of antibacterial agents in human intestinal microbiota. *Front Microbiol* 2015;6:1–8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00441>.
- [22] Leite JA, Tulini FL, Reis-Teixeira FB dos, Rabinovitch L, Chaves JQ, Rosa NG, et al. Bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by *Bacillus cereus*: Preliminary characterization and application of partially purified extract containing BLIS for inhibiting *Listeria monocytogenes* in pineapple pulp. *Lwt* 2016;72:261–6. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.04.058>.
- [23] Jawan R, Abbasiliasi S, Mustafa S, Kapri MR, Halim M, Ariff AB. In Vitro Evaluation of Potential Probiotic Strain *Lactococcus lactis* Gh1 and Its Bacteriocin-Like Inhibitory Substances for Potential Use in the Food Industry. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2021;13:422–40. <https://doi.org/10.1007/s12602-020-09690-3>.
- [24] Garsa AK, Choudhury PK, Puniya AK, Dhewa T, Malik RK, Tomar SK. Bovicins: The Bacteriocins of Streptococci and Their Potential in Methane Mitigation. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019;11:1403–13. <https://doi.org/10.1007/s12602-018-9502-z>.
- [25] Meade E, Slattery MA, Garvey M. Bacteriocins, potent antimicrobial peptides and the fight against multi drug resistant species: Resistance is futile? *Antibiotics* 2020;9. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010032>.
- [26] Gradisteanu Pircalabioru G, Popa LI, Marutescu L, Gheorghe I, Popa M, Czobor Barbu I, et al. Bacteriocins in the era of antibiotic resistance: rising to the challenge. *Pharmaceutics* 2021;13:1–15. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020196>.
- [27] Ibrahim OO. Classification of Antimicrobial Peptides Bacteriocins, and the Nature of Some Bacteriocins with Potential Applications in Food Safety and Bio-Pharmaceuticals. *EC Microbiol* 2019;7:591–608.
- [28] O'Connor E, Shand R. Halocins and sulfolobocins: The emerging story of archaeal protein and peptide antibiotics. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2002;28:23–31. <https://doi.org/10.1038/sj/jim/7000190>.
- [29] Newstead LL, Varjonen K, Nuttall T, Paterson GK. Staphylococcal-produced bacteriocins and antimicrobial peptides: Their potential as alternative treatments for staphylococcus aureus infections. *Antibiotics* 2020;9:1–19. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020040>.
- [30] Negash AW, Tsehai BA. Current Applications of Bacteriocin. *Int J Microbiol* 2020;2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4374891>.
- [31] Shin JM, Gwak JW, Kamarajan P, Fenno JC, Rickard AH, Kapila YL. Biomedical applications of nisin. *J Appl Microbiol* 2016;120:1449–65. <https://doi.org/10.1111/jam.13033>.
- [32] Yu X, Lu N, Wang J, Chen Z, Chen C, Regenstein J Mac, et al. Effect of N-terminal modification on the antimicrobial activity of nisin. *Food Control* 2020;114. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107227>.

- [33] Reczyńska-kolman K, Hartman K, Kwiecień K, Brzychczy-włoch M, Pamuła E. Composites based on gellan gum, alginate and nisin-enriched lipid nanoparticles for the treatment of infected wounds. *Int J Mol Sci* 2022;23. <https://doi.org/10.3390/ijms23010321>.
- [34] Alves FCB, Albano M, Andrade BFMT, Chechi JL, Pereira AFM, Furlanetto A, et al. Comparative Proteomics of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Subjected to Synergistic Effects of the Lantibiotic Nisin and Oxacillin. *Microb Drug Resist* 2020;26:179–89. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0038>.
- [35] El-Kazzaz SS, Abou El-Khier NT. Effect of the lantibiotic nisin on inhibitory and bactericidal activities of antibiotics used against vancomycin-resistant enterococci. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;22:263–9. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.031>.
- [36] Webber JL, Namivandi-Zangeneh R, Drozdek S, Wilk KA, Boyer C, Wong EHH, et al. Incorporation and antimicrobial activity of nisin Z within carrageenan/chitosan multilayers. *Sci Rep* 2021;11:1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79702-3>.
- [37] Kjos M, Salehian Z, Nes IF, Diep DB. An extracellular loop of the mannose phosphotransferase system component IIC is responsible for specific targeting by class IIa bacteriocins. *J Bacteriol* 2010;192:5906–13. <https://doi.org/10.1128/JB.00777-10>.
- [38] Lozo J, Topisirovic L, Kojic M. Natural bacterial isolates as an inexhaustible source of new bacteriocins. *Appl Microbiol Biotechnol* 2021;105:477–92. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-11063-3>.
- [39] Müller A, Klöckner A, Schneider T. Targeting a cell wall biosynthesis hot spot. *Nat Prod Rep* 2017;34:909–32. <https://doi.org/10.1039/c7np00012j>.
- [40] Alvarez-Sieiro P, Montalbán-López M, Mu D, Kuipers OP. Bacteriocins of lactic acid bacteria: extending the family. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016;100:2939–51. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7343-9>.
- [41] Wang H, Fewer DP, Holm L, Rouhiainen L, Sivonen K. Atlas of nonribosomal peptide and polyketide biosynthetic pathways reveals common occurrence of nonmodular enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:9259–64. <https://doi.org/10.1073/pnas.1401734111>.
- [42] Gutiérrez-Chávez C, Benaud N, Ferrari BC. The ecological roles of microbial lipopeptides: Where are we going? *Comput Struct Biotechnol J* 2021;19:1400–13. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.02.017>.
- [43] Perez KJ, Viana J dos S, Lopes FC, Pereira JQ, dos Santos DM, Oliveira JS, et al. *Bacillus* spp. isolated from puba as a source of biosurfactants and antimicrobial lipopeptides. *Front Microbiol* 2017;8:1–14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00061>.
- [44] Kourmentza K, Gromada X, Michael N, Degraeve C, Vanier G, Ravallec R, et al. Antimicrobial Activity of Lipopeptide Biosurfactants Against Foodborne Pathogen and Food Spoilage Microorganisms and Their Cytotoxicity. *Front Microbiol* 2021;11:1–15. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.561060>.
- [45] Mohammed Abdel-Hafiz Faisal Shannaq MHMI, Mohamed N, Abdul Rahman Hassan, Najeeb Kaid Nasser Al-Shorgani, Hamid AA. Antibacterial Activity of Surfactin Produced by *Bacillus subtilis* MSH1 2017;4:402–7.
- [46] Takahashi T, Ohno O, Ikeda Y, Sawa R, Homma Y, Igarashi M, et al. Inhibition of lipopolysaccharide activity by a bacterial cyclic lipopeptide surfactin. *J Antibiot (Tokyo)* 2006;59:35–43. <https://doi.org/10.1038/ja.2006.6>.
- [47] Calvo H, Mendiara I, Arias E, Blanco D, Venturini ME. The role of iturin A from *B. amyloliquefaciens* BUZ-14 in the inhibition of the most common postharvest fruit rots. vol. 82. Elsevier Ltd; 2019. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2019.01.010>.
- [48] Sur S, Romo TD, Grossfield A. Selectivity and Mechanism of Fengycin, an Antimicrobial Lipopeptide, from Molecular Dynamics. *J Phys Chem B* 2018;122:2219–26. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b11889>.
- [49] Gimenez D, Phelan A, Murphy CD, Cobb SL. Fengycin A Analogues with Enhanced Chemical Stability and Antifungal Properties. *Org Lett* 2021;23:4672–6. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01387>.
- [50] Asadi A, Abdolmaleki A, Azizi-Shalhaf S, Gurushankar K. Molecular Dynamics Study of Surfactin Interaction with Lipid Bilayer Membranes. *Gene, Cell Tissue* 2021;8:1–9. <https://doi.org/10.5812/gct.112646>.
- [51] Ali SAM, Sayyed RZ, Mir MI, Khan MY, Hameeda B, Alkhanani MF, et al. Induction of Systemic Resistance in Maize and Antibiofilm Activity of Surfactin From *Bacillus velezensis* MS20. *Front Microbiol* 2022;13:1–15. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.879739>.

- [52] Inès M, Dhouha G. Lipopeptide surfactants: Production, recovery and pore forming capacity. *Peptides* 2015;71:100–12. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.07.006>.
- [53] Straus SK, Hancock REW. Mode of action of the new antibiotic for Gram-positive pathogens daptomycin: Comparison with cationic antimicrobial peptides and lipopeptides. *Biochim Biophys Acta - Biomembr* 2006;1758:1215–23. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2006.02.009>.
- [54] Ma Z, Zhang S, Sun K, Hu J. Identification and characterization of a cyclic lipopeptide iturin A from a marine-derived *Bacillus velezensis* 11-5 as a fungicidal agent to *Magnaporthe oryzae* in rice. *J Plant Dis Prot* 2020;127:15–24. <https://doi.org/10.1007/s41348-019-00282-0>.
- [55] Xiao J, Guo X, Qiao X, Zhang X, Chen X, Zhang D. Activity of Fengycin and Iturin A Isolated From *Bacillus subtilis* Z-14 on *Gaeumannomyces graminis* Var. *tritici* and Soil Microbial Diversity. *Front Microbiol* 2021;12:1–14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.682437>.