

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 10/07/2023.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

POSBIÓTICO DE BACTÉRIA ÁCIDO LÁTICA NA INIBIÇÃO DE *SALMONELLA*
HEIDELBERG

ANA CAROLINA IZIDORO DE MORAES

Botucatu - SP
2023

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

POSBIÓTICO DE BACTÉRIA ÁCIDO LÁTICA NA INIBIÇÃO DE *SALMONELLA*
HEIDELBERG

ANA CAROLINA IZIDORO DE MORAES

Tese apresentada junto ao Programa de
Pós-Graduação em Medicina
Veterinária para obtenção do título de
Doutor.

Orientador: Prof. Dr. ADRIANO SAKAI
OKAMOTO

BOTUCATU – SP

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Moraes, Ana Carolina Izidoro de.

Posbiótico de bactéria ácido láctica na inibição de
Salmonella Heidelberg / Ana Carolina Izidoro de Moraes. -
Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio
de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia

Orientador: Adriano Sakai Okamoto
Capes: 50503014

Palavras-chave: Microbiologia; Posbiótico; Probiótico;
Proteômica; Quorum sensing.

Nome da autora: Ana Carolina Izidoro de Moraes

Título: POSBIÓTICO DE BACTÉRIA ÁCIDO LÁTICA NA INIBIÇÃO DE *SALMONELLA* HEIDELBERG

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof Dr Adriano Sakai Okamoto
Presidente e orientador
Departamento de Clínica veterinária
FMVZ – UNESP - Botucatu

Prof.Titular Raphael Lucio Andreatti Filho
Membro
Departamento de Clínica veterinária
FMVZ – UNESP - Botucatu

Prof.Dr. Alessandre Hataka
Membro
Departamento de Clínica veterinária
FMVZ – UNESP - Botucatu

Profª.Drª. Elisane Milbradt
Membro
Faculdade de Pederneiras - FGP

Prof.Dr Guilherme Augusto Marietto Gonçalves
Membro
Doc.Bird - Consultoria em Medicina Aviária, Animais Exóticos e Silvestres

Data da defesa: 10 de janeiro de 2023.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Professor Doutor Adriano Sakai Okamoto pela oportunidade de trabalhar junto.

Aos colegas de laboratório, companheiros de vida acadêmica e a todos que estiveram presente durante esses anos, me auxiliando na condução do projeto e no meu desenvolvimento profissional.

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - FMVZ/UNESP pela oportunidade e suporte na realização do mestrado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) - Código FAPESP 2021/10630-8

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
2.1	Salmonela	10
2.2	<i>Salmonelose em aves</i>	11
2.3	<i>Avicultura e microbiota intestinal</i>	12
2.4	Probióticos	15
2.5	<i>Bacteriocinas – Proteínas – Peptídeos</i>	18
3.	OBJETIVOS	20
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	20
4.1	Amostras	20
4.2	Experimento 1	20
4.2.1	Cultivo das amostras	20
4.2.2	Preparo do filtrado	21
4.2.3	Cultivo da amostra com posbiótico	21
4.2.4	Teste de antagonismo <i>Spot on the Lawn</i>	21
4.3	Experimento 2	22
4.3.1	Análise proteômica	22
	RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
	CONCLUSÃO	32
	BIBLIOGRAFIA	33

MORAES, A. C. I. Posbiótico de bactéria ácido láctica na inibição de *Salmonella* Heidelberg. Botucatu, 2023. 42p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

A carne de frango é uma das principais fonte de proteínas na alimentação humana, principalmente por ser um alimento de ótima qualidade. No Brasil predomina o sistema intensivo de produção, o que aumenta o risco de ocorrência de doenças pela densidade alta de animais dentro dos galpões. O presente trabalho teve como objetivo avaliar a capacidade das bactérias ácido lácticas inibirem o crescimento da *Salmonella* Heidelberg (SH) pelo mecanismo de *quorum sensing in vitro* e análise da proteômica do posbiótico. Para os testes *in vitro* bactérias ácido lácticas foram submetidas ao teste *Spot on the Lawn* para avaliação da capacidade de inibição da SH. Em seguida, um posbiótico foi produzido pela homogeneização de SH com uma cepa de *Enterococcus* spp. O probiótico foi cultivado com o posbiótico e novamente ao teste *Spot on the Lawn*. As medidas dos halos de inibição da SH foram comparadas com àquela já obtida pelo mesmo teste, inicialmente para cada probiótico e posbiótico. Dessa maneira, foi possível verificar a ocorrência da comunicação bacteriana entre o probiótico e o posbiótico, após, foi verificado em análise proteômica que os posbióticos aumentaram a quantidade de proteínas e isso pode estar relacionado ao aumento da inibição contra a SH.

Palavras-chave: probiótico, posbiótico, proteômica, microbiologia, quorum sensing.

MORAES, A. C. I. Posbiotic of lactic acid bacteria in the inhibition of Salmonella Heidelberg. Botucatu, 2023. 42p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

Chicken meat is one of the main sources of protein in human food, mainly because it is a high quality food. In Brazil, the intensive production system predominates, which increases the risk of diseases due to the high density of animals inside the sheds. The present work aimed to evaluate the ability of lactic acid bacteria to inhibit the growth of Salmonella Heidelberg (SH) by the in vitro quorum sensing mechanism and analysis of the proteomics of the postbiotic. For the in vitro tests, lactic acid bacteria were submitted to the Spot on the Lawn test to evaluate the SH inhibition capacity. Then, a postbiotic was produced by homogenizing SH with a strain of Enterococcus spp. The probiotic was cultured with the postbiotic and again to the Spot on the Lawn test. Measures of SH inhibition halos were compared with those already obtained by the same test, initially for each probiotic and postbiotic. In this way, it was possible to verify the occurrence of bacterial communication between the probiotic and the postbiotic, afterwards, it was verified in proteomic analysis that the postbiotics increased the amount of proteins and this may be related to the increase of inhibition against SH.

Keywords: probiotic, posbiotic, proteomics, microbiology, quorum sensing.

CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, podemos observar aumento do halo de inibição da SH e a presença de proteínas no posbiótico produzidas pelo *Enterococcus* spp., responsável por uma possível ação de *quorum sensing*, entre as bactérias ácido lácticas utilizadas nesse estudo.

Logo se faz necessário a identificação destas proteínas para elucidar como elas atuam.

BIBLIOGRAFIA

ABBASI, A. *et al.* Potential *in vivo* delivery routes of postbiotics. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, Philadelphia, v. 62, n. 12, p. 3345-3369, 2022. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2020.1865260>. Acesso em: 1 jun. 2022.

ABREU, V. M. N.; ABREU, P. G. Os desafios da ambiência sobre os sistemas de aves no Brasil. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, v. 40, p. 1-14, 2011. Suplemento especial.

ABUJAMIEH, M. *et al.* Inflammatory biomarkers are associated with ketosis in periparturient Holstein cows. **Research in Veterinary Science**, London, v. 109, p. 81-85, 2016.

ACKERMANN, W. *et al.* The influence of glyphosate on the microbiota and production of botulinum neurotoxin during ruminal fermentation. **Current Microbiology**, New York, v. 70, n. 3, p. 374-382, 2015.

ADHIKARI, B.; KWON, Y. M. Characterization of the culturable subpopulations of *Lactobacillus* in the chicken intestinal tract as a resource for probiotic development. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 8, p. 1389, 2017.

ALLAIN, V. *et al.* Skin lesions in broiler chickens measured at the slaughterhouse: relationships between lesions and between their prevalence and rearing factors. **British Poultry Science**, Oxford, v. 50, n. 4, p. 407-417, 2009.

ANDREATTI FILHO, R. L. Paratifo aviário. *In*: ANDREATTI FILHO, R. L. **Saúde aviária e doenças**. São Paulo: Roca, 2007. p. 96-111

APAJALAHTI, J.; VIENOLA, K. Interaction between chicken intestinal microbiota and protein digestion. **Animal Feed Science and Technology**, Amsterdam, v. 221, pt. B, p. 323-330, 2016.

BACK, A. **Manual de doenças de aves**. Cascavel: Alberto Back, 2010. 311 p.

BARROW, P. A. Probiotics for chickens. *In*: FULLER, R. (ed.). **Probiotics: the scientific basis**. Edinburgh: Springer Science+Business Media Dordrecht, 1992. p. 225-257.

BERNDT, A. *et al.* Chicken cecum immune response to Salmonella enterica serovars of different levels of invasiveness. **Infection and Immunity**, Washington, v. 75, n. 12, p. 5993-6007, 2007.

BISCHOFF, S. C. *et al.* Intestinal permeability - a new target for disease prevention and therapy. **BMC Gastroenterology**, London, v. 14, p. 189, 2014.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e do Abastecimento. **Instrução Normativa nº 70 / SDA / MAPA**. Brasília: MAPA, 2003. Disponível em: <http://extranet.agricultura.gov.br/sislegisconsulta/consultarLegislacao.do?operacao=visualizar&id=3136>. Acesso em: 20 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância epidemiológica de doenças transmitidas por alimentos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/17/Apresentacao-Surtos-DTA-2018.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2022.

CAMPOS, A. **Brazil's poultry industry**. São Paulo: Repórter Brasil, 2016. Disponível em: https://reporterbrasil.org.br/wp-content/uploads/2016/07/Monitor2_ENG.pdf. Acesso em: 30 out. 2022.

CHARTERIS, W. P. *et al.* Development and application of an in vitro methodology to determine the transit tolerance of potentially probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium species in the upper human gastrointestinal tract. **Journal of Applied Microbiology**, Oxford, v. 84, n. 5, p. 759-768, 1998.

CHEN, H. *et al.* Recent developments in antifungal lactic acid bacteria: application, screening methods, separation, purification of antifungal compounds and antifungal mechanisms. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, Philadelphia, p. 1-15, 2021.

CHOCT, M. Managing gut health through nutrition. **British Poultry Science**, Edinburgh, v. 50, n. 1, p. 9-15, 2009.

CINTAS, L. M. *et al.* Review: bacteriocins of lactic acid bacteria. **Food Science and Technology International**, Thousand Oaks, v. 7, n. 4, p. 281-305, 2001.

COLLA, F. L. *et al.* Isolamento de Salmonella Heidelberg em diferentes pontos da tecnologia de abate de frangos de corte. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 79, n. 4, p. 603-606, 2012.

COSTA, A. D. **Avicultura brasileira**. Porto Alegre: Agronet, 2010. Disponível em: <http://www.agronet.com.br/avicultura1.htm>. Acesso em: 20 out. 2022.

COTTER, P. D.; ROSS, R. P.; HILL, C. Bacteriocins - a viable alternative to antibiotics? **Nature Reviews Microbiology**, London, v. 11, n. 2, p. 95-105, 2013.

DAWKINS, M. S.; LAYTON, R. Breeding for better welfare: genetic goals for broiler chickens and their parents. **Animal Welfare**, London, v. 21, n. 2, p. 147-155, 2012.

EMIDIO, N. B. *et al.* Proteômica: uma introdução aos métodos e aplicações. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 41, n. 3/4, p. 101-111, 2015.

ESTEVEZ, I. Density allowances for broilers: where to set the limits? **Poultry Science**, Cambridge, v. 86, n. 6, p. 1265-1272, 2007.

FANCHER, C. A. *et al.* Avian pathogenic *Escherichia coli* and *Clostridium perfringens*: challenges in no antibiotics ever broiler production and potential solutions. **Microorganisms**, Basel, v. 8, n. 10, p. 1533, 2020.

FENG, J. *et al.* Using in vitro immunomodulatory properties of lactic acid bacteria for selection of probiotics against Salmonella infection in broiler chicks. **PLoS One**, San Francisco, v. 11, n. 1, p. 1-14, 2016.

FRANZ, C. M. A. P. *et al.* Enterococci as probiotics and their implications in food safety. **International Journal of Food Microbiology**, v. 151, n. 2, p. 125-140, 2011.

FREITAS, C. A.; BACHA, C. J. C.; FOSSATTI, D. M. The evaluation of agricultural sector growth in Brazil: time period 1970 to 2000. **Economia e Sociedade**, Campinas, v. 16, n. 1 (29), p. 111-124, 2007.

FUQUA, W. C.; WINANS, S. C.; GREENBERG, E. P. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density LuxI family of cell density-responsive transcripti responsive transcriptional regulators. **Journal of Bacteriology**, Washington, v. 176, n. 2, p. 269-275, 1994.

GLENDINNING, L. *et al.* Assembly of hundreds of novel bacterial genomes from the chicken caecum. **Genome Biology**, London, v. 21, n. 1, p. 34, 2020.

GOLDSTEIN, E. J. C.; TYRRELL, K. L.; CITRON, D. M. Lactobacillus species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 60, p. S98-S107, 2015. Supl. 2.

GRAHAM, C. E. *et al.* *Enterococcus faecalis* bacteriocin EntV Inhibits hyphal morphogenesis, biofilm formation, and virulence of *Candida albicans*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 114, n. 17, p. 4507-4512, 2017.

GRIFFITHS, M. Quorum sensing. *In*: GRIFFITHS, M. (ed.). **Understanding pathogen behaviour**: virulence, stress response and resistance. Cambridge: Woodhead Publishing, 2005. Cap. 22, p. 580-640.

HASSAN, M. *et al.* Natural antimicrobial peptides from bacteria: characteristics and potential applications to fight against antibiotic resistance. **Journal of Applied Microbiology**, Oxford, v. 113, n. 4, p. 723-736, 2012.

HILL, C. *et al.* Expert consensus document. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology**, London, v. 11, n. 8, p. 506-514, 2014.

HUME, M. E. Historic perspective: prebiotics, probiotics, and other alternatives to antibiotics. **Poultry Science**, Cambridge, v. 90, n. 11, p. 2663-2669, 2011.

IMMERSEEL, F. V. *et al.* Rethinking our understanding of the pathogenesis of necrotic enteritis in chickens. **Trends in Microbiology**, Cambridge, v. 17, n. 1, p. 32-36, 2009.

ISSENHUTH-JEANJEAN, S. *et al.* Supplement 2008-2010 (no. 48) to the White-Kauffmann-Le Minor scheme. **Research in Microbiology**, Paris, v. 165, n. 7, p. 526-530, 2014.

JAJERE, S. M. A review of *Salmonella enterica* with particular focus on the pathogenicity and virulence factors, host specificity and antimicrobial resistance including multidrug resistance. **Veterinary World**, Gujarat, v. 12, n. 4, p. 504-521, 2019.

KHAN, S.; CHOUSALKAR, K. K. Transcriptome profiling analysis of caeca in chicks challenged with *Salmonella Typhimurium* reveals differential expression of genes involved in host mucosal immune response. **Applied Microbiology and Biotechnology**, Berlin, v. 104, n. 21, p. 9327-9342, 2020.

KHMEL, I. A.; METLITSKAYA, A. Z. Quorum sensing regulation of gene expression: a promising target for drugs against bacterial pathogenicity. **Molecular Biology**, Moscow, v. 40, n. 2, p. 169-182, 2006.

KIPPER, D. *et al.* Recent evolution and genomic profile of *Salmonella enterica* Serovar Heidelberg Isolates from poultry flocks in Brazil. **Applied and Environmental Microbiology**, Washington, v. 87, n. 21, p. e0103621, 2021.

KOMMINENI, S. *et al.* Bacteriocin production augments niche competition by enterococci in the mammalian gastrointestinal tract. **Nature**, Basingstoke, v. 526, n. 7575, p. 719-722, 2015.

LIU, W. *et al.* Biodiversity of lactic acid bacteria. *In*: ZHANG, H.; CAI, Y. **Lactic acid bacteria: fundamentals and practice**. Berlin, Heidelberg: J. B. Metzler, Ed. Springer, 2014. p. 103-203.

LÓPEZ-GARCÍA, P.; EME, L.; MOREIRA, D. Symbiosis in eukaryotic evolution. **Journal of Theoretical Biology**, Amsterdam, v. 434, p. 20-33, 2017.

MARLOW, V. L. *et al.* Phosphorylated DegU manipulates cell fate differentiation in the *Bacillus subtilis* biofilm. **Journal of Bacteriology**, Washington, v. 196, n. 1, p. 16-27, 2013.

MBAVENG, A. T. *et al.* Antibacterial activity of nineteen selected natural products against multi-drug resistant Gram-negative phenotypes. **SpringerPlus**, Switzerland, v. 4, p. 823, 2015.

MOBERG, G. P. Biological response to stress: implications for animal welfare. *In*: MOBERG, G. P.; MENCH, J. A. (ed.). **The biology of animal stress: basic principles and implications for animal welfare**. Wallingford: Cabi, 2000. p. 1-21.

MOKOENA, M. P. Lactic acid bacteria and their bacteriocins: classification, biosynthesis and applications against uropathogens: a mini-review. **Molecules**, Basel, v. 22, n. 8, p. 1255, 2017.

MUSA, H. H. *et al.* The potential benefits of probiotics in animal production and health. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, Faisalabad, v. 8, n. 2, p. 313-321, 2009.

OCDE/FAO. **OCDE-FAO Agricultural Outlook 2017-2026**. Paris: OECD Publishing, 2017. 152 p.

OIE. **Manual of standard diagnostic tests and vaccines**: part 2, Section 2.9 chapter 2.9.9. Paris: World Organisation for Animal Health, 2021. Disponível em: http://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahm/2.09.09.%20Salmonellosis.pdf. Acesso em: 26 nov. 2022.

PANDE, V. V. *et al.* Study of Salmonella Typhimurium infection in Laying Hens. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 7, p. 203, 2016.

PELICANO, E. R. L.; SOUZA, P. A.; SOUZA, H. B. A. Prebióticos e probióticos na nutrição de aves. **Ciências Agrárias e da Saúde**, Andradina, v. 2, n. 1, p. 59-64, 2002.

PEREZ, R. H.; ZENDO, T.; SONOMOTO, K. Novel bacteriocins from lactic acid bacteria (LAB): various structures and applications. **Microbial Cell Factories**, London, v. 13, p. S3, 2014. Supl. 1.

PLAZA-DIAZ, J. *et al.* Mechanisms of action of probiotics. **Advances in Nutrition**, Bethesda, v. 10, p. S49-S66, 2019. Supl. 1.

POURABEDIN, M.; ZHAO, X. Prebiotics and gut microbiota in chickens. **FEMS Microbiology Letters**, Oxford, v. 362, n. 15, p. 1-8, 2015.

PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA. **Salmonella Heidelberg**: ceftiofur related resistance in human and retail chicken isolates. Ottawa: PHAC, 2007. Disponível em: <http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/heidelberg/heidelbergeng.php>. Acesso em: 10 fev. 2022.

READING, N. C.; SPERANDIO, V. Quorum sensing: the many languages of bacteria. **FEMS Microbiology Letters**, Oxford, v. 254, n. 1, p. 1-11, 2006.

SAKAMOTO, K. S. *et al.* The challenges of animal welfare in modern Brazilian poultry farming. **Journal of Animal Behaviour and Biometeorology**, Mossoró, v. 8, n. 2, p. 131-135, 2020.

SHINOHARA, N. K. S. *et al.* Salmonella spp., importante agente patogênico veiculado em alimentos. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 5, p. 1675-1683, 2008.

SILVA, C. C. G.; SILVA, S. P. M.; RIBEIRO, S. C. Application of bacteriocins and protective cultures in dairy food preservation. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 9, p. 594, 2018.

SILVEIRA, L. *et al.* Characterization of multidrug-resistant isolates of *Salmonella enterica* serovars Heidelberg and Minnesota from fresh poultry meat imported to Portugal. **Microbial Drug Resistance**, Larchmont, v. 27, n. 1, p. 87-98, 2021.

SOUZA, M. N. *et al.* Molecular detection of *Salmonella* serovars Enteritidis, Heidelberg and Typhimurium directly from pre-enriched poultry samples. **British Poultry Science**, Oxford, v. 60, n. 4, p. 388-394, 2019.

STANLEY, D. *et al.* Highly variable microbiota development in the chicken gastrointestinal tract. **PLoS One**, San Francisco, v. 8, n. 12, p. e84290, 2013.

SVETECH, E. A.; STERN, N. J. Bacteriocins to control *Campylobacter* spp. in poultry - a review. **Poultry Science**, Cambridge, v. 89, n. 8, p. 1763-1768, 2010.

VAID, R. K. *et al.* Comparative genome analysis of *Salmonella enterica* serovar Gallinarum biovars Pullorum and Gallinarum decodes strain specific genes. **PLoS One**, San Francisco, v. 16, n. 8, p. e0255612, 2021.

VIECO-SAIZ, N. *et al.* Benefits and inputs from lactic acid bacteria and their bacteriocins as alternatives to antibiotic growth promoters during food-animal production. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 10, p. 1-17, 2019.

WATERS, C. M.; BASSLER, B. L. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, Palo Alto, v. 21, p. 319-346, 2005.

WESSELS, S. *et al.* The lactic acid bacteria, the food chain, and their regulation. **Trends in Food Science & Technology**, Cambridge, v. 15, p. 498-505, 2004.

World Health Organization. **WHO estimates of the global burden of foodborne diseases**: foodborne disease burden epidemiology reference group 2007-2015. Geneva: WHO, 2015. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/199350/1/9789241565165_eng.pdf?ua=1. Acesso em: 20 out. 2022.

WREN, B. W. Microbial genome analysis: insights into virulence, host adaptation and evolution. **Nature Reviews Genetics**, London, v. 1, n. 1, p. 30-39, 2000.

WU, Y. *et al.* Effects of dietary *Enterococcus faecium* NCIMB 11181 supplementation on growth performance and cellular and humoral immune responses in broiler chickens. **Poultry Science**, Cambridge, v. 98, n. 1, p. 150-163, 2019.

XIE, S. *et al.* *Lactobacillus reuteri* stimulates intestinal epithelial proliferation and induces differentiation into goblet cells in young chickens. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, v. 67, n. 49, p. 13758-13766, 2019.

YANG, S.-C. *et al.* Antibacterial activities of bacteriocins: application in foods and pharmaceuticals. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 5, p. 241, 2014.

ZOETENDAL, E. G.; RAJILIC-STOJANOVIC, M.; DE VOS, W. M. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. **Gut**, London, v. 57, n. 11, p. 1605-1615, 2008.