

## KOLİSİNLER

Banur Boynukara<sup>1</sup>

### Ekstrakromozomal Genetik Elementler

Bazı bakterilerde, özellikle Enterobacteriaceae familyasına ait mikroorganizmalarda, kendi büyük sirküler kromozomlarının yanısıra, genetik materyal taşıyan ekstrakromozomal DNA segmentleri de bulunmaktadır. Bu elementler bağımsız olarak hücre DNA'sı dışında bulunabildiği gibi (PLAZMİD), hücre DNA'sı ile birleşmiş olarak da (EPİZOM) bulunabilirler. Çift iplikçikli ve sirküler yapıda olan plazmidler, hücre DNA'sı ile eş zamanlı olarak replike olurlar ve aynı tür içinde bir suştan diğerine aktarılabilirler. Bazen aynı cinsler arasında da (Ör: E.coli'den Salmonella'ya) aktarım gerçekleşebilir. Plazmidler, yapıları ve etkinlikleri bakımından virüslere ve özellikle ılımlı fajlara benzerlik gösterirler.

### Kolisinlerin Tanımı ve Tarihçesi

Kolisinler, farklı E.coli türleri tarafından salgılanan ve bu maddeyi salgılamayan diğer E.coli suşlarının üremesini inhibe eden, proteo-lipopolisakarid yapısında, antibiyotik benzeri substanslardır.

E.coli dışında, diğer bazı bakteriler de (Gram pozitif ve Gram negatif) kolisin benzeri maddeler oluşturmaktadır. Bu maddelerin tümü Bakteriyosinler olarak tanımlanmaktadır. Bakteriyosin üreten suşlar, kendi bakteriyosinlerine karşı dirençli, diğer bakteriyosinlere karşı duyarlıdırlar. Örneğin; C1. botulinum'un toksijenik ve toksijenik olmayan 2 suşu vardır. C1.botulinum Tip E, Boticin-E adı verilen ve toksijenik suşlar için letal etkiye sahip bir madde salgılar. Bu bakteriyosin, hastalığın patogenesisinde önemli role sahiptir. (Tablo 1)

Bakteriyosinler üzerinde ilk çalışmalar, 1925 yılın da Belçika'lı Andre Gratia tarafından Fransada yapılmıştır. Araştırmacı Pastör Enstitüsünde kobay ve tavşanlar için oldukça patojenik olan E.coli V (virulent) ile çalışırken; bu suşun, E.coli O'nun üremesini inhibe ettiğini saptamıştır.

---

1: Yrd.Doç. Dr. , Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van - TÜRKİYE

Daha sonra, **Gratia ve Frederico** (1945) tarafından, filtreleri geçebilen, kloroform buharına ve 120°C'a 30 dakika dayanabilen, jelözde yayılan, asetonla çöktürülebilen bu substansa **Kolisin** adı verilmiştir.

Sonraki yıllarda, çeşitli araştırmacılar tarafından, kolisinler daha ayrıntılı olarak incelenmiş, tanımlanmaları için yeni metodlar geliştirilmiş ve sınıflandırmaları yapılmıştır. **Robins ve ark.** (1956), üzerinde çalıştıkları 70 E.coli suşundan, 27'sinin kolisinojik olduğunu ve bunlardan 21 tanesini tiplendirdiklerini bildirmişlerdir. **Shannon** (1957), 055 : B5 serogruplarına ait kolisinojik E.coli suşlarının kolisin tiplendirmesini yapmıştır. **Smith ve Huggins** 18, fareleri patojen E.coli ile, intraperitoneal yoldan infekte etmiş ve daha sonra infekte ettiği bu fareleri, Co1 V ile tedavi etmiştir. Ayrıca, invitro olarak Co1 V'ye duyarlılığı da saptamıştır. **Obi ve Campbell** 16, BHIA (Brain Heart Infusion Agar) besiyerini kullanarak, koyunlarda %46, keçilerde %38, ineklerde %18, insanlarda %12 oranlarında kolisinojenik E.coli saptamışlar ve indikatör E.coli suşları ile de kolisinleri A, E1, E2, G, Ia, Ib, K ve V olarak tanımlamışlardır. **Pohl ve ark.** 17 sığır ve domuz orjinli 178 saprofitik, 311 patojenik E.coli suşlarını Co1 V yönünden incelemişler ve patojenik suşların, saprofitik suşlara oranla daha fazla Co1 V salgıladıklarını saptamışlardır. **Davies ve ark.** 9, hasta insanların kan, idrar ve gaitalarından çeşitli oranlarda Co1 V üreten E.coli izole ve tanımlamışlardır. **Arai ve ark.** 2, çeşitli klinik materyalden (idrar, dışkı, tükürük, irin) izole ettikleri E.coli'lerin kolisin sentezleme sıklığını ve kolisinlerin ısıya (100°C de 30 dakika) duyarlılığını incelemişler; en fazla irinden kolisinojenik suş ayırdıklarını belirtmişlerdir. Ayrıca, ısıya dayanıklı kolisinlerin de, aynı materyalden elde edilen kolisinojenik suşlar tarafından salgılandığını tespit etmişlerdir.

Ülkemizde de, kolisin plazmidlerinin aktivitesi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. **Çetin ve ark.** 8, insanların çeşitli muayene örneklerinden izole ettikleri 247 E.coli suşunun 38 tanesinde kolisinojenik özellik bulmuşlar, bunları 35 kolisin tipi içinde toplamışlardır. **İstanbuluoğlu ve Diker** 10, tavukların barsak orjinli E.coli suşlarının %14.2'sinin kolisin sentezleme yeteneğine sahip olduğunu bildirmişlerdir. **İzgür** 13, sağlıklı koyunların dışkılarında % 3 kolisinojenik E.coli izole ettiğini açıklamıştır.

#### **Kolisinlerin İsimlendirilmesi**

Şimdiye kadar 20 den fazla, farklı özellikte kolisin tipleri tespit edilmiş ve bunlar A'dan V'ye kadar harflerle isimlendirilmiştir.

Kolisinler genel olarak, A-grubu kolisinler ve B - grubu kolisinler olmak üzere 2 ana grup altında tanımlanmaktadır. A grubundaki kolisinlerin hemen hemen hepsi (E1, E2, E3, K), kendi kendine aktarılma yeteneğine sahip olmayan, küçük boy plazmidler tarafından sentezlenmektedir. B grubundaki kolisinlerin çoğu ise (B, Ib, V), kendi kendine aktarılma yeteneğine sahip, büyük boy plazmidler tarafından kodlanmaktadır. (Tablo 2).

Kolisinleri isimlendirirken, birbirlerinden ve konakçılarından ayırmak için, kolisin ve determinantının tam adı ve ilk defa sapandığı bakteri suşunun ismi belirtilir. Örneğin; E. coli K235'in meydana getirdiği K tipi kolisine, **Kolin K-235K** ismi verilmiştir.

E.coli'ler arasında kolisinojenik (kolisin oluşturan) suşlar oldukça fazladır. Yapılan araştırmalar, bu oranı %20-60 dolayında olduğunu ortaya koymuştur. İnsan ve hayvanlardaki floradan, infeksiyon odaklarından ve suşlarından, kolisin oluşturan E.coli'leri izole ve identifiye etmek her zaman için mümkündür.

#### Kolisinlerin Özellikleri ve Yapısı

Kolisinler (ya da genel adı ile bakteriyosinler), protein yapısındadırlar. Bazıları lipopolisakkarid içerir. Fakat, bunlarda da aktif olan kısım yine proteindir. Örneğin; Kolin V- K357 %50 protein, %20 karbonhidrat, %5 de inorganik maddeleri içerir.

Kolisinler, antimikrobiyal etkilerinden dolayı antibiyotiklere benzetilmiştir. Fakat, protein yapısında olmaları, antimikrobiyal spekturumlarının çok sınırlı olması ve bu etkilerinin proteolitik enzimlerle tahrip edilmesi nedeniyle, antibiyotiklerden ayrılmaktadırlar.

Ekstrakromozomal genetik elementler, fiziksel ve biyolojik özelliklerine göre 3 kısımda incelenebilirler;

**1. Büyük Faktörler:** Molekül ağırlıkları  $60 \times 10^6$  dalton olan 100-200 gen içerebilecek büyüklükteki elementlerdir. F ve R faktörleri ile Co1-I ve Co1-V bu karektere sahip genetik elementlerdir.

**2. Küçük Faktörler:** Molekül ağırlıkları  $4-5 \times 10^6$  dalton olup 15 kadar gen içerirler. Diğer bakteriyosinler bu özelliكتedir.

**3. Minisürküler Faktörler:** Görevleri henüz tam olarak saptanamamış olan bu genetik elementler,  $2 \times 10^6$  dalton kadar bir moleküler ağırlığa sahiptirler. Co1 faktörler DNA yapısındadır. Kolin E2 'nin DNA'sı  $3 \times 10^6$  nukleotid

çiftinden oluşmuştur ve bu kadar nükleotid çifti; her biri 40.000 molekül ağırlığında 20 proteini kodlamaya yeterlidir.

Co1 faktörleri, seks pilusu oluşturabilecek genetik bilgilere sahiptirler, ayrıca bakterilerin kendilerini, diğer antagonist mikropların etkisinden koruyacak bir savunma da oluştururlar.

Bakterilerin kolisin sentezleme mekanizmaları, uzun yıllar anlaşılammıştır. Kolisinlerin sentezi, bakterilerde bulunan, ekstrakromozomal genetik elementler olan, plazmidler tarafından kontrol edilmektedir. Kolisin yapımını yöneten plazmid yapısındaki elementler, **Co1 Plazmidleri** veya **Kolisinejenik Faktörler** olarak isimlendirilmektedir. Kalıtsal olarak kolisin yapma yeteneğine sahip olan bakterilere Kolisinojenik denir. Bu, kalıcı bir özelliktir ve bakteri hücresi bu yeteneğini çok seyrek olarak kaybedebilir. Kolisinojenik olmayan bir bakterinin, kolisinojenik olma özelliğini başka bir bakteriden alması zorunludur. Kolisinojenik bir bakteri ile temas eden nonkolisinojenik bakteriler, konjugasyon yoluyla Co1 plazmidlerini alarak, kolisin üretir hale dönüşürler. Kolisin transferi yavaş meydana gelir. Konjugasyonlarda  $Co1^+$  özelliğinin transferi, diğer kalıtsal özelliklerin aktarımından tamamen bağımsız olarak meydana gelir. Bu durum,  $F^+ \times F^-$  konjugasyonlarında, F faktörünün bağımsız olarak aktarılmasına benzemektedir.  $CO1^- F^+ \times CO1^+ F^-$  çaprazlaştırmalarında,  $CO1^-$  karekteri hiç bir zaman Co1 F (alıcı) bakterilere geçirilememiştir. F- Co1 bir hücre, konjugasyon sonunda  $Co1^+$  duruma gelirse, bundan oluşan yeni kuşak bireylerin hepsi  $Co1^+$  olmaya devam etmektedir. Bu olgu, F plazmidlerinin davranışına benzemektedir ve kromozomal genlerin davranışından tamamen farklı bir durumdur.

Kolinlerin alıcı bakterilere geçebilme kolaylıkları, kolisinlerin tiplerine de bağlıdır. B, K, E2 kolisinleri alıcı hücrelere geçirilemedikleri halde, E1 ve I kolisinleri yapan bakterilerin bu özellikleri yenibileşenlere sık olarak geçirilebilir.

Co1 plazmidleri, hücrelerde genellikle özel pilus oluşturmazlar. Bunlar, cinsel piluslar içinde geçerek alıcı bakteri hücresine ulaşırlar. Ancak, bu plazmidlerden sadece Co1 Ib cinsel pilus (I pilus) oluşturabilmektedir. Kendi kedinde transfer yapabilen bu hücrelere HFCT (High-Frequency-Colicinoqenic Transfer) denir.

Bunun yanısıra, Co1 plazmidleri, çok az oranda bakteri kromozomunun transferinde de rol oynamaktadırlar.

Kolisin-I ve V'nin genetik determinant faktörleri, kendilerini hücrelerden transfer edebilirler. Bunların herbiri, ekstrakromozomal elementler aracılığı ile taşınır.

F piluslarına adsorbe olan fajlar, I piluslarına adsorbe olmazlar. I pilusu için, özel (If1) tek iplikçikli DNA fajı vardır.

Bilinen diğer kolisin plazmidleri ise (Örneğin; E 1, E 2); F, R veya Co1 I determinant faktörleri tarafından ve hızla, konakçı kromozomundan bağımsız olarak başka bakterilere geçerler.

Aynı özellikteki kolisinler arasında kros-bağışıklığın olmaması nedeni ile, kolisinleri alt sınıflara ayırmak mümkün olmuştur. Örneğin; Kolisin tip E1 ve E2 aynı reseptöre adsorbe olan kolisinlerdir. Fakat, E1 -Co1 faktörü yalnız E1'e ve E2 -Co1 faktörü de sadece E2'ye karşı dirençlilik oluşturur. Bu tarz dirençlilik şekli, bakterilerdeki profajın süper infeksiyonuna (aynı tür ya da çok yakın faj için) direncine benzemektedir.

Bir suşun kolisin sentezleme mekanizması, fajların oluşumuna benzerlik göstermektedir. Kolisinojenik olan bir suş, başka bir suş için öldürücü olan kolisinleri yapar, fakat kendisi, oluşan bu kolisinlere karşı dirençlidir. Fajlar ise sentezlendikten belirli bir müddet sonra, konakçı hücreyi lize ederek inaktif hale getirmektedirler. Kolisinler, protein yapısında ve üreme özelliği olmayan maddelerdir. Fajlar ise biyolojik üniteler olup, belirli bir süre sonra, infekte ettikleri hücre içinde, konakçı ile ortak bir yaşam sürdürmektedirler. Ayrıca, kolisin formasyonu için, hücrede uygun kolisin reseptörlerinin bulunması gerekir. Bunlar, kolisin sentezini tayin eden genlerdir. Birçok hücrede böyle genler bulunmasına rağmen genellikle baskı altında tutulurlar ve kolisin üretmezler. Bu durum kültür filtratlarında serbest fajların bulunması gibidir.

Bazı faktörlerin (UV-ışınları, hidrojen peroksit, mitomisin C), etkisi ile lizojenik fajlar infeksiyöz forma geçebildiği gibi, kolisinojenik faktörler de indüklenebilirler. Bu tip hücreler ölüme gider ve sonuçta bir protein olan kolisin meydana gelir. Kolisinlerin genellikle, bileşimi yönünden kompleks olan besiyerlerine oranla, basit sentetik besiyerlerinde daha fazla sentezledikleri tespit edilmiştir. Ayrıca, kolisin miktarındaki artış, bakterinin üreme döneminde daha fazla olmaktadır.

Bazı kültürler santrifüje edilerek, çöküntüleri *elektron mikroskop altında* incelenmiş ve bakteriyosinlerin (Örneğin; Ps. aeruginosa, V. cholera) bakteriyofaj kuyruğuna benzer görülmeleri, bunların, defektif bakteriyofaj olabileceği kanısını uyandırmıştır. Ancak bunların üreme yeteneği yoktur.

### Kolisinlerin Etki Mekanizması

Kolisinler, kendilerine karşı duyarlı olan bakterilerin yüzeylerinde bulunan spesifik kolisin reseptörlerine tutunarak etkili olurlar. Reseptörler, protein yapısındadırlar. Bazı durumlarda, bir kısım kolisinlerle fajların, aynı reseptörleri paylaştıkları görülebilir. Bu durumda, muayyen fajlara karşı direnç kazanmak, kolisinlere karşı da direnç kazanmayı sağlar veya bunun tersi olur. Örneğin; T ve Kolisin K aynı reseptörü tutunurlar. Aynı reseptörü kullanan faj ile kolisinin antijenik yapıları farklıdır.

Kolinin reseptörleri, iyonik olmayan deterjanlarda (genellikle EDTA) çözelti haline getirilebilirler.

Kolisinlere karşı dirençli olan mutant türler de vardır. Bunların, ya kolisin için özel reseptörleri yoktur ve özel reseptörleri olmadığı için de kolisin absorbe olmaz, bu tiplere **Kolinin Rezistens** denir. Ya da, bakteri hücresinin stoplazması, kolisin aktivasyonu için uygun değildir. Bu durumda kolisin absorbe olur, fakat aktivasyon yapamaz, bu tiplere de **Kolinin Tolerant** denir. Bakteriyel mutasyon sonucu, duyarlı reseptörlerin kaybedilmesi halinde kolisin ve fajlara karşı dirençlilik oluşur. Kolinin-G ve H'nin spesifik olduğu reseptörlerin özellikleri, henüz yeteri kadar açıklanamamıştır. Stabil olmamaları bu kolisinlerle çalışmayı zorlaştırmaktadır. Kolininlerin bakteri üzerine etkisi; bakterisidaldir, bakteriyolitik değildir. Bakterileri öldürme hızı ise ortamda ki mevcut bakteri sayısına ve kolisinin konsantrasyonuna bağlıdır. Bazı kolisinler, daha hücreye girmeden önce öldürme yeteneğine sahiptir. (Tablo 3). Kolinin reseptörleri, kolisinleri tutma görevinin yanı sıra, bakteri hücresi için bazı yararlı işlevlere de sahiptirler. Örneğin; B vitamini ve Ferrikromun hücre içine alınması gibi.

Kolinin duyarlı hücre ile bağlantısı 3 aşamada gerçekleşir:

**1. aşamada:** kolisin molekülleri hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere (algaçlara) bağlanırlar. Bu dönemin uzaması, hücrenin normal fonksiyonlarını sürdürmesine engel değildir. Ortama, kolisini etkisiz hale getiren tripsin gibi maddeler katılırsa, hücre kurtulabilir.

**2. aşamada:** kolisin molekülleri, kısmen veya tümüyle hücre duvarından, hücre içine girerler.

**3. aşamada:** kolisin ile hücre içi yapılar arasında, biyokimyasal reaksiyonlar meydana gelir.

Bazı tür kolisinler (Co1-E1 , E3 , K), sitoplazmik membran üzerine etki ederek,her zamankinden fazla potasyum iyonu kaybetmesine neden olurlar.

Kolisin-E, rRNA'nın 30S komponentini dissosiyeye ederek, 16S kompenentinin 3'- ucundan 50 nukleotidlik bir parçanın kopması ve dolayısı ile, protein sentezinin bloke olmasına sebep olurlar.

Kolisin-E , DNA'yı tahrip eder ve DNA'daki tek sarmalin kopmasına neden olur.

Bir kısım kolisinler de (Co1-E1 , A, K,I), oksidatif fosforilasyonu bloke ederek, bütün makromoleküllerin sentezini engellerler.

### Kolisinlerin Saptanma Yöntemleri

Kolisinlerin saptanmasında kullanılan yöntemlerden iki tanesi kısaca şöyledir:

1.Yöntem: Gillias ve Dadds'ın (1963), makrokoloni yöntemidir. Kolisinojenik E.coli suşlarının 37°C da 18 saatlik taze buyyon kültürleri Trypticase Soy Agar (TSA) plağı üzerine dikey olarak ekilir. Kültür, 35°C da 24 saat inkube edilir. İnkubasyondan sonra, üreyen koloniler 1 saat süreyle kloroform buharında bırakılarak,inaktive edilirler.İnaktive edilen mikroorganizmalar,steril bir lam yardımı ile,kazınarak dışarı alınırlar. 30 dakika süreyle, kloroform buharı ile inaktivasyon işlemi tekrarlanır.15 dakika süreyle, petri kutularının kapağı açık bırakılarak kloroformun uçması sağlanır. Agar üzerine, başka bir E.coli suşunun,37°C daki 24 saatlik taze buyyon kültürü(bu amaçla,bütün kolisin tiplerine duyarlı E.coli Row suşu kullanılmaktadır),daha önceki ekim hattına dikey pozisyonda ekilir. 37°C 24 saat inkubasyondan sonra, makrokoloninin çizgi ve dikey hatta)etrafında üreme olmayışı,inhibisyon zonunun şekillenmesi kolisin varlığı ve aktivitesini gösterir.

Kolisinleri tiplendirirken de aynı yöntemden yararlanılmaktadır.Yalnız bu kez,Row suşu yerine, standart kolisinojenik suşlar kullanılmaktadır.

2.Yöntem:Bu yöntemde,sıvı besi yeri olarak Bacto-buyyon, katı besi yeri olarak Bacto-Jeloz kullanılmaktadır.

E.coli suşunun 24 saatlik kültürü, jelöz besi yerinin ortasına,yaklaşık 1 cm.çapında daire şeklinde yayılır, 37°C da 48 saat inkube edilir. Sonra, petri kutuları ters çevrilerek kapaklarına 1 cc kloroform konur, 30 dakika beklenir,bu sürenin sonunda,kapaklar açılarak 15 dakika kloroformun uçması için beklenir.Daha sonra,bütün kolisin tiplerine duyarlı E.coli K 'nin 25 saatlik sıvı

kültürleri, 1/100 oranlarında sulandırılarak, petri kutusunun kenarından içe doğru ve kültüre değmeyecek şekilde ekilir. 37°C da 24 saat bekletilir. 1.yöntemde olduğu gibi sonuçlar değerlendirilir.

Tiplendirme ise şu şekilde yapılmaktadır: Kolisinojen olan E.coli suşlarının 24 saatlik buyyon kültürleri 1/100 oranında sulandırılarak, besi yeri üzerine yayılır. Besi yerinin yüzeyi kuruduktan sonra, bu yüzeye standart kolisinojenik suşların herbirinden birer damla damlatılır. 37°Cda 24 saat bekletilir ve sonuçlar şu şekilde değerlendirilir.

- + + + +: Tam crime.
- + + + : Erime bölgesinde çok seyrek bakteri kolonileri.
- + + : Sık bakteri kolonileri.
- + : Çok sık bakteri kolonileri.
- + : İnce tabaka halinde üreme.
- : Bakterinin normal üremesi.

Kolisin arama denemelerinde kullanılan fiziksel ve kimyasal yöntemlerin, reaksiyonun oluşması üzerine etkileri fazladır. Ayrıca, aynı tip E.coli suşlarının salgıladıkları kolisinlerin tiplendirilmesinde, serolojik yöntemlerden de yararlanılmaktadır.

#### **Kolisinlerin Kullanım Alanları**

Kolisinlerin (ya da genel adı ile bakteriyosinlerin), kullanım alanları çeşitlidir:

Bunların, antibiyotik benzeri maddeler olduğu düşünülerek, infeksiyöz hastalıkların sağaltımında kullanılmaları amaçlanmıştır. Araştırmalar sonucunda; etkilerinin spesifik olması nedeniyle, sistemik infeksiyonlarda yüksek dozlarda kullanılınca, organizma için toksik etkiye sahip oldukları saptanmıştır. Bu nedenle lokal ve antibiyotiğe dirençli infeksiyonlarda, sınırlı olarak kullanımları uygun görülmüştür.

Mikroorganizmalar, salgıladıkları kolisinlere göre sınıflandırılmakta, yani kolisinler mikroorganizmaların tiplendirilmesinde de kullanılmaktadır. Ayrıca kolisinler, genetik alanda yapılan çalışmalarda da kullanılmaktadır.



Tablo 1 . Bakteriyosinler (Hamon, Y.1964)

<b>BAKTERİYOSİNLER</b>	
I-)Gram negatif bakterilerin bakteriyosinleri	
1.	Pestisin (Y.pestis,Y.pseudotuberculosis)
2.	Kolisin (E.coli,Shigella,Citrobacter)
3.	Alveisin (H.alvei)
4.	Pneumosin (K.pneumonia)
5.	Aerosin (A.acorogenes)
6.	Kloasin (E.cloacea)
7.	Marsesin (S.marcescens)
8.	Salmonella ve Arizona grubu bakteriyosinler
9.	Piyosin (P.pyocyanca)
10.	Vibriosin (V.cholarae)
11.	Fluorosin (P.fluorescens)
II-)Gram pozitif bakterilerin bakteriyosinleri	
1.	Enterokoksin (Str. zymogenes, Str.faccalis)
2.	Stafilokoksin (Micrococcus pyogenes)
3.	M.nosin (L.monocytogenes)
4.	Subtilisin (B.subtilis)
5.	Seresin (B.cereus)
6.	Megasin (B.megaterium)
7.	Tüberkülosin (Myco.tuberculosis)
8.	Mikrokoksin (M.divers)
9.	Laktobasillus grubu bakteriyosinler
10.	Boticin-E(C1.botulinum Tip-E)

Tablo 2. Kolisin Grupları (Davies, J.K. and Reeves, P., 1975)

Kolisin Grubu	Kolisin	Kullanılan Spesifik Kolin
A	E	A-CA31, A-23
	E1	E1 -K 53 , E1 -P14, E1-Ca62,E1-11
	E2	E2 -CA42 E2 -P9 , E2 - K317
	E3	E3 -CA38, E3 -284,-285
	K	K-K 216, K-K235
	L	L-398
	N	N-284, N-285
	S4	S4 -P15
	X	X-CA23
	B	B-CA18 , B-206, B-K260 , B-K89
B	D	CA23 D-11
	G	G-CA46
	H	H-CA58
	I	Ia-CA53 Ib-ST4 ,Ib-P9 ,I-CA62 I-11 B
	M	M206-206, M-CA18 M-K89 , M-K260
	S	S 1-P1
	V	V-CA 7,V-206,V-260
Q	Q-11	

Tablo 3. Bazı Kolisinojenik Faktörlerin Özellikleri (Paul Broda, 1979)

Plasmidin İsmi	CO1 faktö DNA'sının ağırlığı (megadalton)	Seks Piluzu	Kolisinin Etkilediği Bölge
Grup I (Grup A) KOLİSİNLER			
E1-K3	4.2	-	membran
E2-P9	4.6	-	DNA
E3-CA38	4.6	-	rRNA
K-K235	4.6	-	membran
Grup II (Grup B) KOLİSİNLER			
B-K77	70	F	membran
Ib-P9	61,5	I	membran
V-K94	85	F	?

## Kaynaklar

1. Akman, M.(1977)."Bakteri Genetiği". A.Ü.Vet.Fak.Yayn.No:1., Ayyıldız Matbaası.Ankara.
2. Arai,T.and Komaksu,S.(1981):*Distribution of the colicinogenic strains and the heat-labilty of their colicins*. Keio J.Med.,30:83.
- 3.Arda,M.(1985):"Genel Bakteriyoloji".A.Ü.Vet.Fak.Yayn. No: 402., A.Ü.Basımevi.
4. Aydın, N.(1978): *Plazmidler,epizomlar ve bunların kalıtsal olarak antimikrobiyal ajanlara dirençlilikteki rolleri*. Vet.Hek.Dern.Derg.,48:6 -14.
5. Ayhan,II.(1985): *İnsan ve hayvanlardan izole edilen E.coli suşlarının biyokimyasal,antibiyotiklere duyarlılık,kolisin plazmidi taşıma özellikleri üzerine incelemeler*. Yüksek Lisans Tezi.A.Ü.Vet.Fak.
- 6.Beale, G.and Knowles,J.(1977):"Extranuclear genetics".Edvard Arnold Pub.Lmtd.,London.
7. Broda,P.(1979):"Plasmids".Universty of Edinburg WII,Fremond Company Oxford and Sanfrancisco.
8. Çetin,E.T.,Bozok,C.ve Furtun,M.(1970):*E.coli suşlarının kolisinojenliği ve kolisin tip tayini*. İ.Ü.Tıp Fak.Mecmuası., 33:141-151.
9. Davies, D.O., Falkiner, F.R.and Harry K.G.(1981): *Colicin Vproduction by clinical isolates of E.coli*. Infect İmmun., 31:574.
10. Diker, S.,İstanbulluoğlu, E.(1980):*Tavuklardan izole edilen E.coli suşlarının biyo kimyasal, colicin, lizojenik karakterleri ve antibiyotiklere duyarlılık oranları üzerinde incelemeler*.A.Ü.Vet.Fak.Derg.,27:484-490.
11. Gillies,R.R.and Dodds,T.C.(1963)"Bacteriology".Illustrated Livingtone Ltd.,London. 92-93.
12. Hamon, Y.(1964):*Les bacteriocines*.Ann.de l'institut Pasteur.,107 suppl.a.u., No:5,18-53.
13. İzgür, M.(1981):*Sağlıklı koyunlardan izole edilen E.coli suşlarının çeşitli özellikleri üzerinde incelemeler*. Doktora Tezi .A.Ü.Vet.Fak.
- 14.İzgür,M.(1983):*Kolisinler*.A.Ü.Vet. Fak.Derg.,30:2.23 .
15. Kadner, R.S., Bassford,P.Jand Pugsley,A.P.(1979):*Colicin receptors and the mechanisms of colicinake*. Zbl. Back. Hyg. IAbt.Orig.A, 224., 90-104.
16. Obi, S. K.C.and Campbell, S.A.(1978):*İncidence of coliconogenic E.coli in sheep, goats and cattle* .Zbl.Vet.Med.B,25., 652-656.

17. Pohl, P., Lintermans, P. and Moury, J. (1981): Colicine production by pathogenic *E. coli* domestic mammals. *Ann. Med. Vet.* 122:567
18. Smith, H., Huggins, M.B. (1977): Further observations on the association of the colicine V plasmid of *E. coli* with pathogenicity and with survival in the alimentary tract. *J. gen. Microbiol.*, 92, 335.