

Listeria monocytogenes soylarının genetik ve virülens farklılıkları

Nurcay KOCAMAN*, Belgin SARİMEHMETOĞLU**

Öz: *Listeria monocytogenes* insanlarda ve hayvanlarda septisemi, menenjit, meningoensefalit, düşük gibi ciddi invazif hastalıklara neden olabilen gıda kaynaklı bir patojendir. Epidemiyolojik araştırmalarda, gıda işletmelerinden kontaminasyon kaynağının takibinde ve farklı türler arasındaki ilişkinin evriminin belirlenmesinde *L. monocytogenes* türlerinin alt tiplendirmesi çok önemlidir. Bu derlemede *L. monocytogenes*'in soyları ile soyları arasındaki genetik ve virülens farklılıklarından bahsedilmiştir.

Anahtar sözcükler: Epidemiyoloji, *Listeria monocytogenes*, soy, virülens

Genetic and virulence differences of *Listeria monocytogenes* strains

Abstract: *Listeria monocytogenes* is a foodborne pathogen capable of causing serious invasive disease, including abortion, septicemia, meningitis, and meningoenzephalitis in humans and animals. Subtyping of *L. monocytogenes* strains can prove to be crucial in epidemiological investigations, source tracking contamination from food processing plants and determining evolutionary relationships between different strains. In this paper *L. monocytogenes* strains and genetic and virulence differences among *L. monocytogenes* strains are reviewed.

Keywords: Epidemiology, *L. monocytogenes*, strains, virulence

Giriş

L. monocytogenes, gıda kaynaklı hastalık oluşturan etiyolojik bir ajandır (29, 39, 40, 49). Gıda zincirinde yüksek tuz konsantrasyonu, ekstrem pH ve sıcaklık gibi koşullarda hayatta kalabilme özelliğine sahiptir (1, 15, 22, 27).

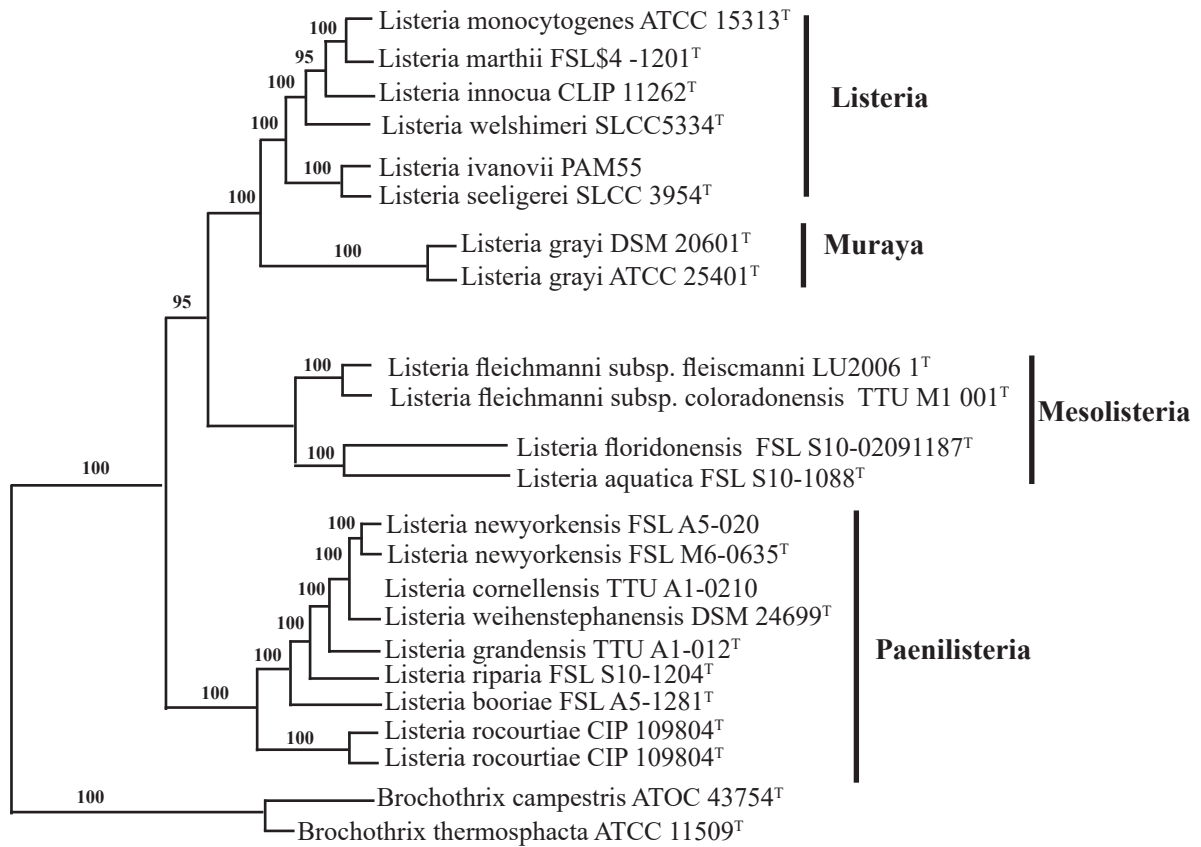
Kısa çubuk görünümünde, tek veya kısa zincir şeklinde, 0,4 - 0,5 x 1-2 µm boyutlarında, paralel kenarlı ve küt uçlu, Gram pozitif bir bakteri olan *L. monocytogenes*; *L. grayi*, *L. innocua*, *L. ivanovii*, *L. welshimeri* ve *L. seeligeri* ile birlikte *Bacilli* sınıfı, *Bacillales* takımı, *Listeriaceae* familyasında yer almaktadır (30). Son zamanlarda, geleneksel fenotipik metodlar ve genom dizilimi kullanılarak yapılan araştırmalarda, *Listeria* soyunun bilinen 6 türünden farklı olduğu belirtilen yeni türler bildirilmiştir. Graves ve ark. (16) *Listeria marthii*; Leclercq ve ark. (26) *Listeria rocourtiae*; Bertsch ve ark. (2) *Listeria fleischmannii*; Den Bakker ve ark. (11) *Listeria floridensis*, *Listeria aquatica*, *Listeria cornellensis*, *Listeria riparia*, *Listeria grandensis*; Lang Halter ve ark. (25) *Listeria weihenstephanensis*; Weller ve ark. (47) ise *Listeria booriae* sp. nov. ve *Listeria newyorkensis* sp. nov. türlerini rapor etmişlerdir. Den Bakker ve ark. (10) *L. grayi*'nin diğer *Listeria* türleri ile uzaktan akraba olduğunu ve farklı cins içine alınmasını önermektedir.

* Dr. Ziraat (Gıda) Müh., Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sıhhiye, Ankara.

** Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi AD, Dışkapı, Ankara.

Orsi ve Wiedmann (33), *Listeria* cinsinin tüm üyelerinin fenotipik ve genotipik özellikleri ile ilgili son bilgileri inceledikleri çalışmalarında; bu 17 türü, *L. monocytogenes* ile ilişkisini temel olarak iki gruba ayırmıştır. (i) *Listeria sensu strictu*; *L. monocytogenes*, *L. marthii*, *L. innocua*, *L. ivanovii*, *L. welshimeri*, *L. seeligeri* ve (ii) *Listeria sensu lato*; *L. grayi*, *L. fleischmannii*, *L. floridensis*, *L. aquatica*,

L. newyorkensis, *L. cornellensis*, *L. rocourtaie*, *L. weihenstephanensis*, *L. grandensis*, *L. riparia*, *L. booriae* türlerini içermektedir. Orsi ve Wiedmann (33), *Listeria sensu lato* içindeki 11 türü de üç farklı monofiletik grupta açıklarken, ayrı cins olarak tanınmasını önermektedirler (Şekil 1).



Şekil 1: *Listeria* türlerinin filogenetik sınıflandırması ve önerilen yeni cins isimleri (33).

Figure 1: Phylogenetic groups of *Listeria* species and proposed new genera names (33).

Listeria sensu lato türlerinin hiçbiri patojen değildir. Hem hemolitik testlerde hem de fosfoinosit fosfolipaz C testlerinde pozitif değildirler. Ayrıca genom analizleri *Listeria sensu lato* türlerinin; majör virülens genler *prfA*, *plcA*, *hly*, *mpl*, *actA*, *plcB* genlerini içeren *Listeria* patojenite adası 1 veya *inlA*, *inlB* içeren *Listeria* patojenite adası 2 bulundurmadığını göstermiştir. *L. grayi* dışında

Listeria sensu lato grubundaki diğer türler flagellar proteinleri kodlayan hareket genlerini taşımaz. Filogenetik analizler, *Listeria sensu strictu*'nun atası ve *L. grayi* 'nin tüm flagellar biosentetik genlerini, *Basillus cereus* kompleksinin atasından horizontal gen transferi ile kazanıldığını göstermiştir. *Listeria sensu lato* türleri, *sensu strictu* türleri ile karşılaştırıldığında, internalin alanı ile ilgili genlerin

yetersizliği görülmüştür. Bununla birlikte şaşırıcı biçimde, *L. fleischmannii* subsp. *coloradonensis*'in; *Bacillus*'dan MTX2 (putative mosquitocidal toxin) kodlayan genler bulundurduğu belirlenmiş ve bu nedenle bazı *Listeria* sensu lato izolatlarının insektler gibi memeli olmayan konakçılarda hastalık nedeni olabileceği belirtilmiştir (33).

Patojenik *Listeria* türlerinin her birinin, patojen olmayan türlerle yakından ilişkili olduğu belirtilmektedir. Patojen ve patojen olmayan *Listeria* türlerinin ve suşlarının farklılığının, yaklaşık 47 milyon yıl önce, anahtar virülens genleri içeren patojenik atadan yaygınlaştığı; fakültatif patojenden saprofit *Listeria* türlerinin geçişinde gen kayıplarının kritik rolü olduğu belirtilmektedir. *L. monocytogenes*, *L. innocua* ve *L. marthii* ile; *L. ivanovii*, *L. seeligeri* yakından ilişkilidir. *L. seeligeri*; *Listeria* patojenite adası (LiPI) olarak da bilinen, temel *Listeria* virülens gen bölgesinin benzerini içerse bile patojen olmadığı belirtilmektedir (10).

Karşılaştırmalı genom çalışmalarında, *L. monocytogenes*'in 2853 geninin 270'sinin (% 10,5) *L. innocua*'da bulunmadığı belirlenmiştir. *L. monocytogenes* CLIP80459 (serotip 4b) ile *L. monocytogenes* EGDe (serotip 1/2a) suşlarının genleri karşılaştırıldığında ise CLIP80459 genlerinin yaklaşık % 8'nin *L. monocytogenes* EGDe genomunda olmadığı bildirilmiştir. *L. monocytogenes* izolatları arasındaki genetik farklılık, *Listeria* türleri arasındaki farklılığa yakındır. Bu farklılıklar yüzey proteinleri kodlayan genlerdeki farklılık ve şeker metabolizmasında yer alan genlerdeki farklılıktan kaynaklanmaktadır. *L. monocytogenes*'in 133 yüzey proteini kodlayan genin 30'unun (% 22,6), 86 salgılanan proteininin 23'ünün (% 26,7) *L. innocua*'da bulunmadığı belirlenmiştir. Bunların

bazısının, değişen çevre şartlarına adaptasyon için gerekli elverişlilik faktörleri, diğerlerinin enfeksiyon için gerekli virülens faktörler olduğu belirtilmektedir (12).

L. monocytogenes, çevrede yaygın olarak bulunan ve gıdalarda kontrol edilmesi gereken bir patojendir. Bu nedenle *Listeria monocytogenes* insidensini azaltmak ve daha iyi kontrol önlemleri alabilmek için, mikroorganizma soylarının genetik ve virülens faktörlerinin belirlenmesi ve iyi anlaşılması gerekmektedir. Bu derlemede, etkene karşı alınacak önlemlerin kolaylaştırılmasını sağlayabilecek faktörlerden olan *L. monocytogenes* soylarının genetik ve virülens farklılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

***L. monocytogenes*'in soyları:** *Listeria* türleri, Somatik(O faktör) ve Flagellar(H faktör) antijenlerine göre tiplendirilmektedir (41). *L. monocytogenes*'in 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4ab, 4b, 4c, 4d, 4e ve 7 olmak üzere 13 serotipi vardır (13) Son yıllarda, epidemiyolojik araştırmalarda ve kaynak izlemelerinde; yüksek ayırım gücü olan pulsed-field jel elektroforez (PFGE), multilocus sequence typing (MLST) gibi çeşitli genetik metodlar, alt tiplendirme amacıyla kullanılmaktadır. Buna göre; *L. monocytogenes* serotipleri genetik yapısına göre önceleri 3 Soya (lineage) ayrılmış, Soy III de; IIIA, IIIB, IIIC olmak üzere 3 alt gruba ayrılmıştır. Daha sonra, Ward ve ark. (46), Soy IIIB'yi Soy 4 olarak ilk kez rapor etmişlerdir. Soy I; 1/2b, 3b, 4b, Soy II; 1/2a, 1/2c, 3c, Soy III ve IV; 4a, 4c ve atipik 4b serotiplerini içerir (Tablo 1) (32).

Liu ve ark. (28), Soy IIIA'nın tipik ramnoz pozitif avirüment 4a serotipini ve virüment 4c serotipini, Soy IIIC'nin; atipik ramnoz negatif virüment 4c serotipini, Soy IIIB'nin; atipik ramnoz negatif virüment olmayan 4a ve virüment olmayan 4c serotipini içerdiğini bildirmişlerdir.

Tablo 1: *L. monocytogenes* soylarının özeti (32)**Table 1:** Summary of *L. monocytogenes* lineages (32)

Soy	İlk Tanımlama	Serotip	Genetik Özellikler	Dağılım
I	Piffaretti ve ark. (1989) MLEE* çalışması ile	1/2b, 3b, 3c, 4b	Soylar arasında en düşük farklılık; en düşük rekombinasyon seviyeleri	Değişik kaynaklardan yaygın olarak izole edildi; insan izolatlarında fazla
II	Piffaretti ve ark. (1989) MLEE çalışması ile	1/2a, 1/2c, 3a	En fazla farklılık, en yüksek rekombinasyon seviyeleri	Değişik kaynaklardan yaygın olarak izole edildi; Doğal çevrenin yanında gıda ve gıda ile ilgili çevrede fazla
III	Rasmussen ve ark. (1995) kısmi sekans analizi ile	4a, 4b, 4c	Çok farklılık; soy I ve II arası rekombinasyon seviyesi	Çoğu izolat ruminantlardan elde edildi.
IV	Roberts ve ark. (2006) kısmi sekans analizi kullanarak IIIB olarak ilk kez tanımladı; Ward ve ark (2008) soy IV olarak ilk kez bildirdiler.	4a, 4b, 4c	Şimdiye kadar analiz edilen birkaç izolat	Çoğu izolat ruminantlardan elde edildi.

*MLEE; Çoklu-Lokus Enzim Elektroforezi

Soy I (serotip 4b ve 1/2b) ve Soy II (1/2a), insan klinik vakaları ile daha çok ilişkilidir. Soy I, insan listeriozis vakalarında sorumlu başlıca soydur. Bununla birlikte Soy II türleri çoğunlukla gıdalarda bulunur. Doğada, çiftlik çevresinde yaygın görülür. Çevresel türler arasında da bulunur, ayrıca hayvan listeriozislerinde de yaygındır, sporadik insan klinik vakalarından izole edilir. Soy III ve IV nadirdir

ve genelde hayvansal kaynaklardan izole edilir, listeriozisle ilişkileri de çok azdır (6, 20, 32, 48).

Soy ile listeriozis vakaları arasındaki ilişkinin, bölgelere göre değişebildiği; Kuzey Avrupa'da, Soy II 1/2a türlerinin, insan listeriozisinde daha yaygın görüldüğü belirtilmektedir (32).

***L. monocytogenes*'in soyları arasındaki genetik ve virülens farklılıklar:** *Listeria*

monocytogenes'in soylarının virülensliği arasında farklılıklar bulunmaktadır. Serotip 4b'nin daha yüksek patojeniteye sahip olduğu, serotip 4 ile infekte hastaların, 1/2 serotiple infekte hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite oranı gösterdiği belirtilmektedir (34,35). Bu durumun, serotip 4'de yüzey proteini internalinin ful uzunlukta (kesintisiz) sürekli olarak bulunurken, 1/2 serotiplerinde sürekli bulunmaması ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (19).

L. monocytogenes'in memeli hücrelerine invazyonunda internalin ailesi proteinlerinden *inlA* ve *inlB* gereklidir. Internalin, *L. monocytogenes*'in virülens aktivitesini kapsayan önemli proteinlerden oluşur (12). Son zamanlarda *InlJ*, *InlI*, ve *InlK* gibi bazı ek internalinler tanımlanmıştır (31,38). Internalinlerin varlığı ve dağılımı, virülens potansiyelindeki farklılıkla ilişkilidir. *InlC* karaciğer infeksiyonlarında hücreden hücreye yayılma ve konakçı hücreyle etkileşimde elzemdir. *InlD* invazyon aktivitesi ile ilgili olduğu için serotip 1/2a ve 1/2b suşları, 1/2c suşlarından daha büyük invazyon yeteneğine sahiptir. *InlD* ve *inlG* gibi internalinlerin dağılımı göstermiştir ki internalin kümelerinin oluşumu kademeli olabilir ve elde edilmeleri bu alt grupların farklılığı ile ilişkili olabilir (50).

Soy II izolatlarında; *inlA*'daki erken durdurulan kodon mutasyonu ve *prfA* daki mutasyonlar nedeni ile virülensliğin azalmış olabileceği gösterilmiştir. Kovacevic ve ark. (23) *L. monocytogenes*'in 4 serotipinde (1/2a, 1/2c, 3a, 4b) *inlA* mutasyonlarını incelemiştir. 1/2a serotipinde azalmış virülenslik ve erken durdurulan kodonları (PMSCs) doğuran *inlA* mutasyonları yaygınken, serotip 4b'de nadir olduğu bildirilmiştir. İnceledikleri 54 *L. monocytogenes* izolatının % 35'inde PMSCs belirlemiştir. Soğuk

sıcaklıklara adaptasyon yetenekleri incelendiğinde, soğuğa adaptasyonu hızlı olan izolatların, büyük bir olasılıkla PMSCs bulunmayan *inlA* gen taşıdığı gösterilmiştir. Bu izolatların, buzdolabında PMSCs'li izolatlardan daha hızlı büyüme ve adaptasyon kapasitesine sahip olduklarından önemli bir sorun olduğu belirtilmiştir (23).

L. monocytogenes suşlarının farklı virülenslik göstermesinin bir nedeninin *InlA* ve LLO gibi temel virülens faktörlerinin amino asit sekansındaki önemli farklılıktan olabileceği bildirilmiştir (8).

Memeli hücresinin istilasından sonra *L. monocytogenes*, *hly* gen tarafından kodlanan por oluşturan bakteriyel toksini (listeriolysin-O, LLO) ve sırasıyla *plcA* ve *plcB* genleri tarafından kodlanan fosfatidil-inositol fosfolipaz C (PI-PLC) ile fosfatidil-kolin fosfolipaz C (PC-PLC)'yi kullanarak fagositik vakuolden kaçır. Sitolde serbest olan *L. monocytogenes* hızlıca çoğalır ve hücre içi harekette kullandığı konakçı aktin filamentlerinin polimerizasyonunu sağlamak için *ActA* kullanılır. Bu hareketler, komşu hücrelerle temas oluşturabilen çıkıntılara neden olur ki bu durumda çift membran vakuoller oluşur. Bu hücreden hücreye geçiş, *L. monocytogenes*' in virülensliğini değerlendirmede kullanılabilen hücre tabakasında plak oluşumuna imkan verir (42).

L. monocytogenes'in en önemli virülens genleri, kromozomu üzerinde 10 kb lokusta kümelenmiştir ve transkripsiyonel aktivatör PrfA (positive regulatory factor A) tarafından düzenlenir. Te'moin ve ark.(42), *L. monocytogenes* suşlarının düşük virülensliğini, PFGE veya genotipleme, transkriptomik analiz gibi metodlar ile belirlenemeyen, bazı virülens genlerinde nokta mutasyonu nedeniyle olduğunu belirtmektedirler. Araştırmalarında, düşük virülens

özelliğindeki suşların % 42'sinde PrfA'da mutasyon tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada % 20'si, en az 3 gende (*plcA*, *inlA* ve *inlB*) bazı mutasyonlar sergilemiştir. Düşük virülensliğe sahip türlerin, virulent türlerden ayrıldığına belirlemiştir.

Genomik adalar, *L.monocytogenes*'in virülensliğinde ve yaşamında hayati rol oynar ve bunların dağılımı değişik alt gruplar arasında virülenslik incelendiğinde farklı fenotipleri destekler görünür. *L. monocytogenes*, *Listeria* pathogenicity islands (LIPIs) ve *Listeria* genomic islands (LGIs) gibi genomik adalar içerir (9,14,18). LIPI1; hly, *plcAB* ve *actA* gibi virülens determinantları içerir (18). Üstelik *L. monocytogenes*, düşük pH, yüksek tuz konsantrasyonu gibi uygun olmayan şartlarda hücrelerin yaşamını devam ettiren beş genden oluşan SSI-1 (stress survival islet) olarak adlandırılan gen kümesini taşır (37). SSI-1 bazı alt gruplarda bulunur, bakterinin mide ve bağırsaktan geçişine yardım eder.

CRISPR/cas (Clustered regularly interspaced short palindromic repeats) sistem, bakteriyel immün sistem olarak nitelendirilir. Protein kodlamayan RNAs'ın dağılımı da *L. monocytogenes* patagenezinde potansiyel farklılıkları vurgular. Protein kodlamayan RNAs ve CRISPR sistemlerin ikisinin; *L. monocytogenes*'in patojenitesi, antimikrobiyal direnci ve metabolizmasına yardım ettiği bildirilmiştir (24, 43, 50).

L. monocytogenes suşlarında kromozom dışı DNA yani plazmid olduğu belirlenmiştir. Soy II izolatlarının, Soy I izolatlarından daha çok plazmid taşıdığı görülür. Soy I; klonaldır, plazmid ve ek sekans elementleri (IS) azdır, horizontal gen transferi ile yabancı DNA'nın kazanılmasını sınırlayan mekanizmaya sahiptir. Bu plazmidler toksik

metallere ve muhtemelen diğer bileşiklere karşı direnç verir (32).

Romanova ve ark. (36) et işleme endüstrisinde kullanılan dezenfektanlara karşı *L. monocytogenes*'in hassasiyetini araştırmışlardır. 19 izolat üzerinde; benzalkonyum klorür (BCI), clinicide (Kuarterner amonyum bileşiği-QAC), myristalkonyum klorür, iyodofor, çamaşır suyu, asetik asit, % 30 hidrojen peroksit ve etidyum bromürün etkisini incelemiştir. İzolatlar arasında asetik asit, iyodofor, çamaşır suyu, etidyum bromüre hassasiyette önemli bir fark gözlenmezken, kuarterner amonyum bileşiği ve hidrojen peroksit dezenfektanlarında 4 - 10 kat fark bulunmuştur. Romanova ve ark. (36), direnç fenotipi gösteren tüm izolatların 2 plazmid bulundurduğunu belirlemişler, kuarterner amonyum bileşiğine direnç ve 2 plazmid bulundurmaları arasında ilişki bulunduğunu belirtmişlerdir. Test edilen tüm izolatların, kuarterner amonyum bileşiğine direnci sağlayan efluks pompasını kodlayan *mdrL* geni bulundurduğu tespit edilmiştir. *mdrL* geninin, hem kromozomal hem de plazmid kaynaklı olabileceğini bildirmişlerdir.

Soy I, Listeriolizin S hemolizini taşırken, Soy II, III, IV'de yoktur. Soy I ve Soy II'nin hücre yüzeyinde farklılıklar belirlenmiştir. Serotip 1/2, 3, 4b'de teikoik asitlerin yapısı farklıdır. Teikoik asit sadece antijenitede rol oynamaz faj spesifitesinde de rol oynar. Teikoik asidin yapısındaki farklılıklar, bazı bakteriyofajlar tarafından yenilmeyi önleyerek seçici avantaj sunabilir. Aynı serotipler arasında bile bazı izolatlar, bazı fajlara dirençlidir. Moleküler olarak bu direnç açık değildir (32).

1/2b ve 4b izolatlarını içeren Soy I'de; demir transport geni (siderofor) bulunurken, Soy II'de bulunmamasının soylar arasındaki virülensliğin

farklı olmasıyla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (3, 5).

Soy II izolatları arasında sigC, lmo0421 gibi stres cevabı ile ilgili genler tanımlanırken, Soy I'de tanımlanmamıştır (52). Bu genler sıcak şoku stresi altında uyarılır (51). Ayrıca sıcak ve asit stres cevabında yer alan lmo0038; Soy I ve II'de bulunurken, Soy III ve IV'de yoktur. Bu soyların gıda ve çevresinde düşük yaygınlıkta bulunmasını açıklayabilir (7). Farklı stres şartlarında farklı büyüme ve yaşama yeteneklerine sahiptirler. Soy III, I ve II ye göre çevresel strese daha duyarlı görünür. Bu durum, Soy II'nin, Soy III'e göre gıdada daha yaygın bulunmasını açıklayabilir. Ayrıca Soy II, Soy I'e göre bakteriyosinlere daha dirençlidir ve bu, çevrede avantaj sağlar (4).

L. monocytogenes'in pediocin PA-1 ve nisin A'ya dirençli olantürleri bildirilmiştir (17). Bakteriyosinlere direnç kazanımını; bakterinin fizyolojik aktivite profilinin, hücre lipid kompozisyonunun ve ayrıca antibiyotik direnç profilindeki değişimin önemli derecede etkileyebildiği belirtilmektedir (21). Dirençli türlerin hücre membranlarının daha fazla doymamış fosfotidilgliserol içerdikleri ve daha akışkan membrana sahip oldukları belirtilmektedir (44,45).

Sonuç

Listeria türleri benzer özellikte olsa da, bu türlerin birçoğu farklı virulens özelliklere sahip soylar içermektedir. Bu nedenle *Listeria* soyları için genetik ve genomik özelliklerin bilinmesi gerekmektedir. *L. monocytogenes*'in uzun vadeli taşınmasını anlamak ve etkin surveyans sistemlerinin kurulması için; epidemik klonların izlenmesi ve tanınması; ajanların orijinlerini ve virülens potansiyelini belirlemek önemlidir. Bakterinin virülensliğine etki eden genlerdeki evrimin/değişimin anlaşılması, soy

özelliklerinin bilinmesi, neden olduğu hastalıkların kontrolünü de kolaylaştıracaktır.

Kaynaklar

1. **Azizoglu RO, Kathariou S** (2010): *Temperature dependent requirement for catalase in aerobic growth of Listeria monocytogenes* F2365. *Appl Environ Microbiol*, **76**, 6998-7003.
2. **Bertsch D, Rau J, Eugster MR, Haug MC, Lawson PA, Lacroix C, Meile L** (2013): *Listeria fleischmannii sp. nov., isolated from cheese*. *Int J Syst Evol Microbiol*, **63**, 526-32.
3. **Boruckı MK, Krug MJ, Muraoka WT, Call DR** (2003): *Discrimination among Listeria monocytogenes isolates using a mixed genome DNA microarray*. *Vet Microbiol*, **69**, 7336-7342.
4. **Buncic S, Avery SM, Rocourt J, Dimitrijevic M** (2001): *Can food-related environmental factors induce different behaviour in two key serovars, 4b and 1/2a, of Listeria monocytogenes?* *Int J Food Microbiol*, **65**, 201-2012.
5. **Call DR, Boruckı MK, Besser TE** (2003): *Mixed-genome microarrays reveal multiple serotype and lineage-specific differences among strains of Listeria monocytogenes*. *J Clin Microbiol*, **41**, 632-639.
6. **Chen J, Zhang X, Mei L, Jiang L, Fang W** (2009): *Prevalence of Listeria in Chinese Food Products from 13 Provinces between 2000 and 2007 and virulence characterization of Listeria monocytogenes Isolates*. *Foodborne Pathogens and Disease*, **6**, 7-14.
7. **Chen J, Jiang L, Chen Q, Zhao H, Luo X, Chen X, Fang W** (2009): *lmo0038 is involved in acid and heat stress responses and specific for Listeria monocytogenes lineages I and II, and Listeria ivanovii*. *Foodborne Pathogens and Disease*, **6**, 365-376.

- 8. Ciolacu L, Nicolau AI, Wagner M, Rychli K** (2015): *Listeria monocytogenes* isolated from food samples from a Romanian black market show distinct virulence profiles. *Int J Food Microbiol*, **16**, 209: 44-51.
- 9. Clayton E M, Daly K M, Guinane C M, Hill C, Cotter P D, Ross P R** (2014): *Atypical Listeria innocua* strains possess an intact *LIP1-3*. *BMC Microbiol*, **14**, 58. Doi:10.1186/1471-2180-14-58.
- 10. Den Bakker HC, Cummings CA, Ferreira V, Vatta P, Orsi RH, Degoricija L, Barker M, Petrauskene O, Furtado MR, Wiedmann M** (2010): *Comparative genomics of the bacterial genus Listeria: Genome evolution is characterized by limited gene acquisition and limited gene loss*. *BMC Genomics*, **11**, 688.
- 11. Den Bakker HC, Warchocki S, Wright EM, Allred AF, Ahlstrom C, Manuel CS, Stasiewicz MJ, Burrell A, Roof S, Strawn L, Fortes ED, Nightingale KK, Kephart D, Wiedmann M** (2014): *Five new species of Listeria (L. floridensis sp. nov., L. aquatica sp. nov., L. cornellensis sp. nov., L. riparia sp. nov., and L. grandensis sp. nov.) from agricultural and natural environments in the United States*. *Int J Syst Evol Microbiol*, **64**, 1882-1889.
- 12. Dussurget O, Pizarro-Cerda J, Cossart P** (2004): *Molecular determinants of Listeria monocytogenes Virulence*. *Annu Rev Microbiol*, **58**, 587-610.
- 13. Farber JM, Peterkin PI** (1991): *Listeria monocytogenes, a food-borne pathogen*. *Microbiol Rev*, **55**, 476-511.
- 14. Gilmour M W, Graham M, Van Domselaar G, Tyler S, Kent H, Trout- Yakel K M, Larios O, Allen V, Lee B, Nadon C** (2010): *High-throughput genome sequencing of two Listeria monocytogenes clinical isolates during a large foodborne outbreak*. *BMC Genomics*, **11**,120. Doi:10.1186/1471-2164-11-120.
- 15. Giotis ES, Muthaiyan A, Natesan S, et al.** (2010): *Transcriptome analysis of alkali shock and alkali adaptation in Listeria monocytogenes 10403S*. *Foodborne Pathog Dis*, **7**, 1147-1157.
- 16. Graves LM, Helsel LO, Steigerwalt AG, Morey RE, Daneshvar MI, Roof SE, Orsi RH, Fortes ED, Milillo SR, Den Bakker HC, Wiedmann M, Swaminathan B, Sauders BD** (2010): *Listeria marthii sp. nov., isolated from the natural environment, Finger Lakes National Forest*. *Int J Syst Evol Microbiol*, **60**, 1280-1288.
- 17. Gravesen A, Jydegaard AAM, Mendes Da Silva J, Hansen TB, Knøchel S** (2002): *Frequency of bacteriocin resistance development and associated fitness costs in Listeria monocytogenes*. *Appl Environ Microbiol*, **68**, 756-64.
- 18. Gonzalez-Zorn B, Dominguez-Bernal G, Suarez M, Ripio MT, Vega Y, Novella S, Rodriguez A, Chico I, Tierrez A, Vazquez-Boland J A** (2000): *SmcL, a novel membrane-damaging virulence factor in Listeria*. *Int J Med Microbiol*, **290**, 369-374. Doi:10.1016/S1438- 4221(00)80044-2.
- 19. Jacquet C, Doumith M, Gordon JI, Martin PM, Cossart P, Lecuit M** (2004): *A molecular marker for evaluating the pathogenic potential of foodborne Listeria monocytogenes*. *J Infect Dis*, **189**, 2094-2100.
- 20. Jeffers GT, Bruce JL, McDonough PL, Scarlett J, Boor KJ, Wiedmann M** (2001): *Comparative genetic characterization of Listeria monocytogenes isolates from human and animal listeriosis cases*. *Microbiology*, **147**, 1095-1104.

- 21. Kaur G, Malik RK, Mishra SK, Singh TP, Bhardwaj A, Singroha G, Vij S, Kumar N** (2011): *Nisin and class IIa bacteriocin resistance among Listeria and other foodborne pathogens and spoilage bacteria*. Microb Drug Resist, **17**, 197-205.
- 22. Kocaman N, Sarımehtemoğlu, B** (2016): Stress Responses of *Listeria monocytogenes*. Ankara Üniv Vet Fak Derg, **63**, 421-427.
- 23. Kovacevic J, Arguedas-Villa C, Wozniak A, Tasara T, Allen KJ** (2013): *Different Serotypes Reveals Considerable Diversity in inlA Genotypes, Mutability, and Adaptation to Cold Temperatures*. Appl Environ Microbiol, **79**, 1915-1922.
- 24. Kuenne C, Billion A, Mraheil MA, Strittmatter A, Daniel R, Goesmann A, Barbuddhe S, Hain T, Chakraborty T** (2013): *Reassessment of the Listeria monocytogenes pan-genome reveals dynamic integration hotspots and mobile genetic elements as major components of the accessory genome*. BMC Genomics, **14**, 47. Doi:10.1186/1471-2164-14-47.
- 25. Lang Halter E, Neuhaus K, Scherer S** (2013): *Listeria weihenstephanensis sp. nov., isolated from the water plant Lemna trisulca taken from a freshwater pond*. Int J Syst Evol Microbiol, **63**, 641–647. Doi:10.1099/ijs.0.036830–0.
- 26. Leclercq A, Clermont D, Bizet C, Grimont PAD, Fléche-Matéos AL, Roche SM, Buchrieser C, Cadet-Daniel V, Monnier AL, Lecuit M, Allerberger F** (2010): *Listeria rocourtiae sp. nov.* Int. J Syst Evol Micr, **60**, 2210-2214.
- 27. Liu S, Graham JE, Bigelow L** (2002): Identification of *Listeria monocytogenes* genes expressed in response to growth at low temperature. Appl Environ Microbiol, **68**, 1697-1705.
- 28. Liu D, Lawrence ML, Wiedmann M, Gorski L, Mandrell RE, Jerald Ainsworth A, Austin FW** (2006): *Listeria monocytogenes Subgroups IIIA, IIIB, and IIIC Delineate Genetically Distinct Populations with Varied Pathogenic Potential*. J Clin Microbiol, **44**, 4229–4233.
- 29. Lobacz A, Kowalik J, Tarczynska A** (2013): Modeling the growth of *Listeria monocytogenes* in mold-ripened cheeses. J Dairy Sci, **96**, 3449-3460.
- 30. Mclaughlin J, Rees CED** (2009): *Genus I. Listeria*. 244-257. In Bergey's manual of systematic bacteriology. P. De Vos, G.M. Garrity, D.Jones, N.R. Krieg, W. Ludwig, F.A. Rainey *et al* (eds). 2nd edn. New York, USA, Springer.
- 31. Neves D, Job V, Dortet L, Cossart P, Dessen, A** (2013): *Structure of internalin InlK from the human pathogen Listeria monocytogenes*. J Mol Biol, **425**, 4520–4529. Doi:10.1016/j.jmb.2013.08.010.
- 32. Orsi RH, den Bakker HC, Wiedmann M** (2011): *Listeria monocytogenes lineages: Genomics, evolution, ecology, and phenotypic characteristics*. Int J Med Microbiol, **301**, 79-96.
- 33. Orsi R H, Wiedmann M** (2016): *Characteristics and distribution of Listeria spp., including Listeria species newly described since 2009*. Appl Microbiol Biotechnol, **100**, 5273–5287.
- 34. Roberts A, Chan Y, Wiedmann M** (2005): *Defination of genetically distinct attenuation mechanisms in naturally virulence-attenuated Listeria monocytogenes by comparative cell culture and molecular characterization*. Appl Environ Microbiol, **71**, 3900-3910.
- 35. Roche SM, Gracieux P, Albert I, Gouali M, Jacquet C, Martin PM, Velge P** (2003):

Experimental validation of low virulence in field rains of Listeria monocytogenes. Infect Immun, **71**, 3429-3436.

36. Romanova N, Favrin S, Griffiths MW (2002): *Sensitivity of Listeria monocytogenes to Sanitizers Used in the Meat Processing Industry.* Appl Environ Microbiol, **68**, 6405-6409.

37. Ryan S, Begley M, Hill C, Gahan C G (2010): *A five-gene stress survival island (SSI-1) that contributes to the growth of Listeria monocytogenes in suboptimal conditions.* J Appl Microbiol, **109**, 984-995. Doi:10.1111/j.1365-2672.2010.04726.x

38. Sabet C, Lecuit M, Cabanes D, Cossart P, Bierne H (2005): *LPXTG protein InlJ, a newly identified internalin involved in Listeria monocytogenes virulence.* Infect Immun, **73**, 6912-6922. Doi:10.1128/IAI.73.10.6912-6922.2005.

39. Sarimehmetoglu B (1995): *Sütte ve peynirde Listeria Monocytogenes'in bulunuşu ve önemi.* Gıda Dergisi, **20**, 259-264.

40. Sarimehmetoglu B, Kaymaz S (1994): *Türk salamura beyaz peynirinde yapım ve olgunlaşma aşamalarının Listeria monocytogenes üzerine etkisi.* Ankara Univ Vet Fak Derg, **41**, 234-242.

41. Seeliger HPR, Höhne K (1979): *Serotyping of Listeria monocytogenes and related species.* Met Microbiol, **13**, 31-49.

42. Te'moin, S, Roche S M, Gre' pinet O, Fardini Y, Velge P (2008): *Multiple point mutations in virulence genes explain the low virulence of Listeria monocytogenes field strain.* Microbiol, **154**, 939-948.

43. Touchon M, Rocha E P (2010): *The small, slow and specialized CRISPR and anti-CRISPR of Escherichia and Salmonella.* PLoS ONE, **5**, 11126. doi: 10.1371/journal.pone.0011126.

44. Vadyvaloo V, Hastings JW, Van Der Merwe MJ, Rautenbach M (2002): *Membranes of Class Ila Bacteriocin-Resistant Listeria monocytogenes Cells Contain Increased Levels of Desaturated and Short-Acyl-Chain Phosphatidylglycerols.* Appl Environ Microbiol, **68**, 5223-5230.

45. Vadyvaloo V, Arous S, Gravesen A, Héchard Y, Chauhan-Haubrock R, Hastings JW, Rautenbach M (2004): *Cell-surface alterations in class Ila bacteriocin-resistant Listeria monocytogenes strains.* Microbiology, **150**, 3025-33.

46. Ward TJ, Ducey TF, Usgaard T, Dunn, KA, Bielawski JP (2008): *Multilocus genotyping assays for single nucleotide polymorphism-based subtyping of Listeria monocytogenes isolates.* Appl Environ Microbiol, **74**, 7629-7642.

47. Weller D, Andrus A, Wiedmann M, Den Bakker HC (2015): *Listeria booriae sp. nov. and Listeria newyorkensis sp.nov., from food processing environments in the USA.* Int J Syst Evol Microbiol, **65**, 286-92.

48. Wiedmann M, Bruce JL, Keating C, Johnson AE, Mcdonough P L, Batt CA (1997): *Ribotypes and virulence gene polymorphisms suggest three distinct Listeria monocytogenes lineages with differences in pathogenic potential.* Infect Immun, **65**, 2707-2716.

49. Yildirim Y, Sarimehmetoglu B (2006): *Beyaz peynir yapımında bazı probiyotik bakterilerin kullanılmasının Listeria monocytogenes üzerine etkisi.* Erciyes Univ. Vet. Fak. Derg, **3**, 1-7.

50. Zhang J, Cao G, Xu X, Allard M, Li P, Brown E, Yang X, Pan H, Meng J (2016): *Evolution and Diversity of Listeria monocytogenes from Clinical and Food Samples in Shanghai, China.*

Frontiers in Microbiology, 7, 1-9. Doi: 10.3389/fmicb.2016.01138.

51. Zhang C, Nietfeldt J, Zhang M, Benson AK (2005): *Functional consequences of genome evolution in Listeria monocytogenes: the lmo0423 and lmo0422 genes encode Sigma C and LstR, a lineage II-specific heat shock system.* J Bacteriol, **187**, 7243-7253.

52. Zhang C, Zhang M, Ju J, Nietfeldt J, Wise J, Terry PM, Olson M, Kachman SD, Wiedmann M, Samadpour M, Benson AK (2003): *Genome diversification in phylogenetic lineages I and II of Listeria monocytogenes: identification of segments unique to lineage II populations.* J Bacteriol, **185**, 5573-5584.

Geliş Tarihi: 27.05.2017 / Kabul Tarihi: 21.07.2017

Sorumlu Yazar:

Prof. Dr. Belgin SARIMEHMETOĞLU
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi,
Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü
06110, Dışkapı/ANKARA