

## LAKTOKOK FAJLARI VE SÜT ENDÜSTRİSİNDEKİ ÖNEMİ

### LACTOCOCCAL PHAGES AND THEIR IMPORTANCE IN DAIRY INDUSTRY

Mustafa AKÇELİK

Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Bilimi ve Teknolojisi Bölümü 06110 Dışkapı-ANKARA

**ÖZET:** Laktokok suşları, tereyağı, ekşi krema, yağlı süt ve değişik peynirlerin üretiminde kullanılmaktadır. Bakteriyofaj etkisi ile starter kültürlerin zarar görmesi halen süt endüstrisinin başlıca sorunudur. Büyük ekonomik önlemlerden dolayı laktokok fajları üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Bu derlemede, laktokok fajlarının bugünkü taksonomik durumu ve patojen-konakçı ilişkileri özetlenmiştir.

**SUMMARY:** Lactococcal strains are used to manufacture butter, sour cream, buttermilk and various cheeses. Starter culture failures due to bacteriophage attacks is still the main problem in dairy industry. Because of their considerable economic importance, extensive studies have been carried out on phages of lactococci. In this review, pathogen-host interactions and the present state of lactococcal phage taxonomy were summarized.

#### GİRİŞ

Laktik fajların süt endüstrisinde yarattığı sorunlar 1930'lu yıllardan beri bilinmektedir. Fajlarla kontamine olan fermentasyon ortalamalarında starter kültürler hızlı bir şekilde parçalanmakta, buna paralel olarak asitlik gelişimi yavaşlamakta ve sonuçta ürünün yapısal ve aromatik özellikleri bozulmaktadır. Faj kontaminasyonları, fermentasyon ortamlarında % 15-20 oranına varan ürün kayıplarına neden olabilmektedir. Süt endüstrisinde sorun yaratan dominant fajlar, laktokok fajlarıdır. Laktokok suşları (*Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, *L. lactis* subsp. *cremoris*, *L. lactis* subsp. *diacetylactis*) başta 500'e yakın peynir türü olmak üzere birçok değişik fermente süt ürününün eldesinde starter kültür olarak kullanılmaktadır. Süt fermentasyonlarının aseptik olmayan koşullarda gerçekleştirilemesi, laktokok suşlarının yüksek oranda lizogen özellik içermesi ve laktokok fajlarının geniş bir konakçı özgüllüğüne sahip olması gibi temel etkenler, laktokok suşlarının starter kültür olarak kullanıldığı fermentasyon ortamlarının fajlardan tamamen arındırılmasını olanaksız hale getirmektedir. Günümüzde bu sorunu bertaraf etmek için, faj direnç sistemleri içeren ve aynı zamanda faj ilişkisiz olan suşların tanımlanması ve geliştirilmesi başlıca çözüm yolu olarak kabul edilmiştir. Bunun için, öncelikle laktik fajların konakçı dizgeleri, morfolojileri, serolojileri, genetik yapıları ve konakçı interaksyonları detaylı bir şekilde saptanmalıdır. Tüm dünyada bu çalışmalar yoğun bir şekilde yürütülmektedir. Bu derleme, ülkemiz için oldukça yeni bir konu olan laktokok fajlarının tanımlanmasına ışık tutmak amacı ile kaleme alınmıştır.

#### LAKTOKOK FAJLARININ SINIFLANDIRILMASI

Laktokok fajları; ilk çalışmalarda konakçı özgüllükleri, morfolojik, serolojik ve fizyolojik özellikleri göz önünde bulundurularak değişik guruplara ayrılmıştır. Laktokok fajlarının Konakçı dizgeleri üzerinde yapılan çalışmalarda, bu fajların genellikle alt tür özgüllüğü göstermediği saptanmıştır (HEAP ve JARVIS, 1980; DANIEL ve SANDINE, 1981; LODICS ve STEENSON, 1990). Bu fajlarda konakçı özgüllükleri; klasik restriksiyon/modifikasyon sistemleri, faj mutasyonları, almaç bölge değişimleri ve faj proteinlerinin modifikasyonu gibi nedenlerle değişime uğrayabilmektedir (POTTER, 1970). Klasik restriksiyon/modifikasyon sistemine sahip bir konakçıda faj modifikasyonu ile konakçı özgüllüğünün değişiminde etkili ve konakçı tarafından kontrol edilen bir diğer mekanizma da faj almaç bölgelerinin moleküler kompozisyonunun değiştirilmesidir (POTTER, 1970; KLAENHAMMER, 1984). Ayrıca, faj proteinlerinin konakçı tarafından modifiye edilmesi sonucu homolog konakçı suşlara karşı laktik fajların tutunma özellikleri kaybolabilmektedir (SANDERS, 1987). Son olarak, laktokok suşlarında lizogeniye geçiş de bu suşlarda duyarlı oldukları fajlara karşı direnç meydana getirebilmektedir (DAVIDSON ve ark., 1990).

Tüm bu özellikler göz önünde bulundurulduğunda, laktokok fajlarının sadece konakçı özgülüklerine göre sınıflandırılmalarının oldukça sakıncalı olduğu anlaşılmaktadır.

1970'li yıllarda Yeni Zelanda'da peynir altı suyundan 6 farklı tipte laktokok fajı izole edilmiştir. Bunlar; küçük izometrik, yaka içeren küçük izometrik, kısa kuyruklu küçük izometrik, uzunkuyruklu küçük izometrik, büyük izometrik ve prolat faj tipleri olarak tanımlanmıştır (LAVRENCE ve ark., 1978). Bu tipler içerisinde morfolojik yönden aynı ve DNA-DNA homolojileri büyük ölçüde benzer fajların farklı konakçı özgülükleri gösterebileceği saptanmıştır (LIMSOWTIN ve ark., 1978). Yeni Zelanda'da yapılan çalışmayı doğrular nitelikte benzer morfotipler, ABD ve Avrupa'da yürütülen çalışmalarla belirlenmiştir (NIELSEN ve ark., 1987; RELANO ve ark., 1987; PRECOTS ve ark., 1990).

Serolojik çalışmalar, laktokok fajlarının daha kesin bir şekilde tanımlanmasına yardımcı olmuştur. Bu çalışmalarda küçük izometrik faj gruplarının örnek temsilcileri arasında çapraz reaksiyonlara rastlanırken, büyük izometrik ve prolat fajlar için aynı durum belirlenmemiştir (JARVIS, 1989). Laktokok fajları; morfolojik ve serolojik özellikleri, DNA yapıları, protein profilleri ve DNA-DNA homolojileri üzerinde bugüne dek elde olunan bilgiler ışığında 5 grup altında toplanmıştır. Morfotip A1'in kültür kolleksiyonlarında örneği bulunmamaktadır (Çizelge 1)(JARVIS ve ark., 1991).

Çizelge 1. Laktokokkal Faj Tipleri (JARVIS ve ark., 1991)

Morfotip	Örnek Faj	Boyutlar (nm)		Ayrıcı Özellikleri	Familya	DNA Homoloji Grubu
		Baş Çapı	Kuyruk Uzunluğu			
A1 (izometrik)	RZh	90	200	Ayrı kapsomerler, iki taban plağı	Myoviridae	-
B1 (izometrik)	949	88	450	Büyük izometrik yapı	Siphoviridae	c
	936	49	153	Yaka yok	Siphoviridae	a/b/853
	P008	53	159	Yaka yok, kuyruk fibrilleri var	Siphoviridae	853/III
	P059	55	128	İki yaka	Siphoviridae	P270
	R <sub>1</sub> T	53	126	Yaka yok	Siphoviridae	P270
	BK <sub>5</sub> -T	58	233	Uzun kuyruk	Siphoviridae	II
	B58	53	109	Kuyrukta disk var	Siphoviridae	c
B2 (prolat)	923	63x47	86	Yaka yok	Siphoviridae	d
	P109	59x42	111	Yaka var	Siphoviridae	-
C2 (prolat)	P034	65x44	24	Yaka ve kuyruk fibrilleri var, kısa kuyruk	Podoviridae	-
C3 (prolat)	KSY1	45-55x 220-260	23-35	Büyük prolat baş	Podoviridae	-

Laktokokkal bakteriyofajlar çiğ süt, pastörize süt, peyniraltı suyu, fabrika ekipmanı ve havasından izole edilebilmektedir. Dünyada fabrika ortamından en çok izole edilen faj tipi, B1 grubu içerisinde yer alan küçük izometrik fajlardır. Bu fajlarda baş büyüklüğü 45-61 nm, kuyruk uzunluğu ise 100-250 nm arasındadır (Çizelge 1). Geniş bir konakçı dizgesine sahip izometrik fajların heterodupleks analizleri sonucu bazılarının % 67-94 oranında homoloji gösterdiği belirlenmiştir.

Yüksek DNA uyumları, söz konusu fajların evrim süresince aynı tipten farklılaştığına işaret etmektedir. Prolat fajlara (B2 ve C2 morfotipi, Çizelge 1) Yeni Zelanda'da sadece % 11 oranında

rastlanırken, Avrupa'da dominant faj tipi olarak belirlenmiştir (KLAENHAMER, 1984). Bu farklılık kullanılan starter kültür tipi ile açıklanmaktadır. Ülkemizde yürütülen çalışmalarda, Avrupa'nın aksine dominant faj tipi olarak küçük izometrik fajlar belirlenmiştir. Bunun yanında büyük izometrik ve prolat faj tiplerinin az sayıda örneği klasik fermentasyon ortamlarından izole edilerek tanımlanmıştır (AKÇELİK, 1992; AYDAR ve TUNAİL, 1993; AKÇELİK, 1994). Türkiye kökenli fajların genel olarak geniş bir konakçı dizgesine sahip olduğu ve sadece *L. cremoris* subsp. *cremoris* fajlarının düşük oranda alt tür özgülüğü gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca bu fajlar Avrupa'da üretilen ticari starter kültürlerle karşı % 50 oranında litik etki göstermiştir (DURLU ve TUNAİL, 1991; KARAHAN ve TUNAİL, 1993). Bu yüksek etki oranı, starter kültürlerde esas alınan fajlardan korunmanın yurtdışından sağlanan kültürlerle ülkemiz koşullarında gerçekleşmeyeceğine işaret etmektedir.

### FAJ-KONAKÇI İNTERAKSİYONLARI

laktokok fajları ve duyarlı konakçıları arasında, litik, lizogenik ve pseudolizogenik olmak üzere başlıca 3 tip ilişki mevcuttur. Litik etki genel hatları ile, fajın bakteriye tutunması (adsorbsiyon), faj DNA'sının hücre içine enjeksiyonu, faj DNA'sının konakçı sistemlerini kullanarak replikasyonu, faj proteinlerinin sentezi, baş, kuyruk ve kuyruk fibrilleri gibi yapıların montesi ile olgun faj partiküllerinin oluşturulması ve salınma aşamalarını içermektedir (SANDERS, 1988). Laktokoklarda faj almaç bölgeleri çoğunlukla hücre duvarında bulunmaktadır. Ancak hücre membranı üzerinde faj almaç bölgesi bulunan suşlar da tanımlanmıştır (KEOGH ve PETTINGİL, 1983). Almaç bölgeler lipoproteinlerle kombine olmuş proteinler ya da protein moleküllerinden oluşmaktadır. pH değişimi, tripsin, pepsin ya da rennet muamelesinin adsorbsiyon etkinliğini düşürdüğü, mono ve divalent katyonların ise indüklediği saptanmıştır (REITER, 1968; SANDERS ve KLAENHAMER, 1984). Laktokok suşlarında almaç bölgelerde protein kompozisyonunu değiştirmek suretiyle adsorbsiyonun engellenmesinin bir faj direnç sistemi olduğu ve belirli plazmidler tarafından kontrol edildiği değişik araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır (SANDERS ve KLAENHAMMER, 1981; AKÇELİK ve TUNAİL, 1992; LODICS ve STEENSON, 1993).

Dinamik denge halindeki faj-bakteri süspansiyonlarında yaklaşık 12 dk içerisinde tamamlanan adsorbsiyondan (% 98 oranında) sonra faj DNA'sı hücreye enjekte edilir. DNA'nın replikasyonu ve faj partiküllerinin oluşması için gerekli süre laktokok fajlarının tipine bağlı olarak 32°C'de 9-139 dk arasında değişmektedir. Ortalama süre ise 40-50 dk civarındadır (KLAENHAMMER, 1984). Bir bakteriden salınan olgun faj partikülü olarak tanımlanan patlama büyüklüğü de 9-105 faj partikülü arasındadır. Bakterinin lize edilmesi, bakteri içinde üretilen faj partiküllerinin oluşturduğu osmotik basınç ve faj lisinleri etkisiyle sağlanmaktadır (SHAERMAN ve ark., 1989). Laktokok suşlarının optimum gelişme sıcaklığı (32°C) için tanımlanan bu veriler, yüksek ve düşük sıcaklıklarda faj tipine bağlı olarak değişimler göstermiştir. Litik faj olgunlaşmasında kalsiyum iyonları, bazı fajlar için zorunludur (SANDERS, 1988). Özellikle laktokok suşlarında 37°C'de etki gösteremeyen faj direnç sistemlerinin varlığı nedeniyle yüksek sıcaklıklarda faj olgunlaşması, 32°C'de faja dirençli suşlarda görülebilmektedir (KLAENHAMMER, 1987; CHOPIN ve CHOPIN, 1989).

Lizogeni, temperent bir faj ile homolog konakçısı arasında oluşan özel bir ilişkidir. Faj DNA'sın konakçı hücreye enjekte edilmesinden sonra litik fajların aksine replikasyon süreci başlamaz, faj DNA'sı konakçı kromozomal DNA'sına entegre olarak profaj halini alır. Profaj DNA, kromozomal DNA ile birlikte eşlenerek yeni kuşaklarda sürekliliğini korur. Bazı durumlarda kromozomal DNA'dan ayrılarak litik faj haline geçer (KLAENHAMMER, 1984). Lizogeni laktokok suşları arasında yaygın bir özelliktir. Bu tip suşların, özellikle fermentasyon ortalamalarında litik fajlara potansiyel kaynak oluşturmaları bakımından starter kültür olarak kullanılmaları sakıncalıdır. Ancak faj ilişkisiz suşların seçiminde temel kriter oluşturması bakımından lizogeninin anlaşılması üzerinde yoğun çalışmalar sürdürülmektedir.

Faj taşıyıcı durum olarak da adlandırılan pseudolizogeni, faj DNA'sının kromozoma entegre olmayıp, hücre içerisinde plazmid gibi davranması ile tanımlanmaktadır. Bakterilerin yeniden enfeksiyonunu engelleyerek bir anlamda dirençlilik oluşturan bu durumun laktokoklardaki mekanizması bilinmemektedir. Ancak gram negatif bakterilerde faj reseptörlerinin limitasyonu, virolisinlerle faj reseptörlerinin bozulması ve temperent bir fajın litik mutantlarının bu mekanizmada rol oynadığı saptanmıştır (de VOS, 1989).

Türkiye’de izole edilen laktokok fajları, gelişme kinetikleri bakımından literatür verileri ile paralellik göstermiştir. Bunun yanında lizogen suş oranı (% 5), literatür verilerinden (% 98) oldukça düşük bulunmuştur (AKÇELİK, 1992; AYDAR ve TUNAİL, 1993). Pseudolizogeni konusunda ise çalışma bulunmamaktadır.

## TRANSDÜKSİYON

Transdüksiyon, genetik bilgisinin temperent ya da virüent fajlar aracılığı ile bakteriler arasında aktarımına olanak sağlayan bir mekanizmadır. Her üç laktokok suşu için de tanımlanan bu gen transfer sistemi ile kromozomal genler yanında plazmid kökenli genlerin aktarımı da sağlanabilmektedir (GASSON, 1983). Bu sayede doğal olarak genetik karışım meydana gelmektedir. Transdüksiyon, faj-konakçı ilişkilerinin genetik düzeyde tanımlanmasında da önem taşımaktadır. Diğer yandan özellikle temperent fajlar kullanılarak plazmid kökenli bir genin kromozomal DNA’ya entegrasyonu ve bu yolla stabilizasyonu olasıdır. Bu yöntem kullanılarak *L. lactis* subsp. *lactis* C2 suşunda laktöz genlerinin kromozomal DNA’ya entegrasyonu başarılmıştır (McKAY ve BALDWIN, 1978).

## SONUÇ

Süt fermentasyonlarında laktik fajların yarattığı sorunlar halen süt endüstrisinin başlıca problemlerinden biri olma özelliğini sürdürmektedir. Bu sorunun limitasyonu için önerilen klasik yöntemler çoğu kez başarısız olmaktadır. zira lizogenin lakokok suşlarında yüksek oranda bulunması, kapalı tanklar ya da faj dirençli suşların kullanımında amaca ulaşmayı engellemektedir. Diğer yandan faj tipine bağlı olarak gelişme ihtiyaçlarının faklılık göstermesi, faj inhibitör ortamların etkisini büyük ölçüde düşürmektedir. Faj-konakçı ilişkilerindeki daha önce sözü edilen çeşitlilik yüzünden bu sorun yakın geçmişte tamamen çözülemeyecektir. Ancak fajların ve konakçıları ile ilişkilerinin detaylı bir şekilde tanımlanması sonucu, sorunun önemsenmeyecek bir düzeye indirgenmesi olasıdır. Endüstriyel starter suş geliştirme çalışmalarında hedeflenen düzey, faj ilişkisiz suşların oluşturulmasıdır. Rekombinant DNA teknolojisinde bugün ulaşılan nokta bu çözümü olanaklı kılmaktadır.

Ülkemizde laktokok suşları ve bunların fajları üzerinde sağlanan bilgi birimi oldukça düşük bir düzeydedir. Ancak bu çalışmalar bile yurt dışından sağlanan starter kültürlerle sorunun çözülemeyeceğini açıkça göstermektedir. Bu nedenle Türkiye kökenli laktokok suşları ve bunların fajlarının ortak çalışmalarla kolleksiyonlarının oluşturulması ve genetik düzeyde tanımlanması çalışmalarına hız verilmelidir. Bir diğer önemli nokta ise, sorunun öneminin henüz farkına varmamış olan üreticilerin uyarılması ve özel şirketlerin bu çalışmalara desteklerinin sağlanmasıdır.

## KAYNAKLAR

- AKÇELİK, M. 1992. morphologies and Host Specificities of Lactic Bacteriophages. *Doğa (Turkish Biology)*, 16: 8-15.
- AKÇELİK, M., TUNAİL, N. 1992. A 30 Kd Cell Wall Protein Produced by lasmid DNA Which Encodes Inhibition of Phage Adsorption in *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* P25. *Milchwissenschaft*, 47: 215-217.
- AKÇELİK, M. 1994. Adsorption and Growth Characteristics of Some Lactic Phages. *Doğa (Biyoloji)*, 18: 155-160.
- AYDAR, L.Y., TUNAİL, N. 1993. Laktokok Fajlarının İzolasyonu ve Elektron Mikroskopu İle Morfolojilerinin Belirlenmesi. *KÜKEM Dergisi*, 8. Kükem Kongresi Özel Sayısı, 2: 8-9.
- CHOPIN, A., CHOPIN, M.C. 1989. Bacteriophage Defense Mechanisms In Lactic Acid Bacteria. BAP, The Netherlands. 11: 12-17.
- DANIEL, S.D., SANDINE, W.E. 1981. Development and Commercial Use of a Multiple Strain Starter. *J. Dairy Sci.*, 64: 407-415.
- DAVIDSON, B.E., POWELL, I.B., HILLIER, A.J. 1990. Temperate Bacteriophages and Lysogeny in Lactic Acid Bacteria. *FEMS Microbiol. rev.*, 87: 79-95.
- de VOS, W.M. 1989. On the Carrier State of Bacteriophages in Starter Lactococci. *Neth. Milk Dairy J.*, 43: 221-228.
- DURLU, F., TUNAİL, N. 1991. Resistance of Commercial Cheese Starter Clutures to Domestic Bacteriophages In türkiye. The Third International Congress on Food Industry, 4-8 Nowember, Kuşadası, TÜRKİYE.
- GASON, M.J. 1983. Genetic Systems in Lactic Acid Bacteria. A.V. Leeuwen., 49: 275-282.
- HEAP, H.A., JARVIS, A.W. 1980. A Comparison of Prolate and Isometric Headed Lactic Streptococcal Bacteriophages. *N.Z.J. Dairy Sci. Technol.* 15: 75-79.
- JARVIS, A.W. 1989. Bacteriophages of Lactic Acid Bacteria. *J. Dairy Sci.*, 72: 3406-3427.

- JARWIS, A.V., FITZGERALD, G.F., MATA, M., MERCENIER, A., POWELL, I., RONDA, C., SAXELIN, M., TEUBER, M. 1991. Species and Type Phages of Lactococcal Bacteriophages. *Intervirology*, 32: 2-7.
- KARAHAN, A.G., TUNAİL, N. 1993. *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis* biotip *diacetylactis* Mutantlarının Diasetil Üretimleri ve Faj Duyarlılıklarındaki Değişimler, *KÜKEM Dergisi*, 8. Kükem Özel Sayısı, 2: 14-15.
- KEOGH, B.P., PETTINGILL, G. 1983. Adsorption of bacteriophage eb7 on *Streptococcus cremoris* EB7. *Appl. Environ. Microbiol.*, 45: 1946-1951.
- KLAENHAMMER, T.R. 1984. Interactions of Bacteriophages With Lactic Streptococci. *Adv. Appl. Microbiol.* 30: 1-29.
- KLAENHAMMER, T.R. 1987. Plasmid directed Mechanisms for Bacteriophage defence In Lactic Streptococci. *FEMS microbiology Rev.*, 46: 313-325.
- LAVRENCE, R.C., HEAP, H.A., LIMSOWTIN, G. 1978. Cheddar Cheese Starters: Current Knowledge and Practices of Phage Characteristics and Strain Selection. *J. Dairy Sci.*, 61: 1181-1191.
- LIMSOWTIN, G.K.Y., HEAP, H.A., LAWRENCE, R.C. 1978. Heterogeneity among Strains of Lactic Streptococci. *N.Z.J. dairy Sci. Technol.*, 13: 1-12.
- LODICS, T.A., STEENSON, T.R. 1990. Characterization of bacteriophages and Bacteria Indigenous to a Mixed Strain Cheese starter. *J. Dairy Sci.*, 73: 2685-2590.
- LODICS, T.A., STEENSON, T.R. 1993. Phage Host Interactions in Commercial Mixed-Strain dairy starter Cultures: Practical Significance. *J. Dairy Sci*; 76: 23780-2391.
- McKAY, L.L., BALDWIN, K.A. 1978. Stabilization of Lactose Metabolism in *Streptococcus lactis* C2., *Appl. Environ. Microbiol.*, 36: 360-367.
- NIELSEN, E.W., JOSEPHSEN, J., VOGENSEN, F.K. 1987. Lactic Starters Improvement of bacteriophage Resistance and Application of DNA-Technology. *Dan. J. Agron., Sel. Res. Rew. Special Issue (Mar)*: 35-58. J.D., REITER, B. 1968. The Adsorption of Phage to Group N Streptococci. *J. Gen. Virol.*, 3: 103-107.
- ORAM, J.D., REITER, B. 1968. The Adsorption of Phage to Group N Streptococci. *J. Gen. Virol.*, 3: 103-107.
- POTTER, N.N. 1970. Host-Induced Changes In Lactic Streptococcal Bacteriophages. *J. dairy Sci.*, 53: 1358-1368.
- PROCOTS, F.M., MATA, M., RITZENTHALEN, P. 1990. Taxonomic Differentiation of 101 Lactococcal Bacteriophages and Characterization of Bacteriophages With Unusually Large Genomes. *Appl. Environ. Microbiol.*, 56: 2180-2184.
- RELANO, P.M., MATA, M., BONNEAU, M., RITZENTHALEN, P. 1987. Molecular Characterization and Comparison of 38 Virulent and Temperate Bacteriophages of *Streptococcus lactis*. *J. General Microbiol.* 133: 3053-3058.
- SANDERS, M.E., KLAENHAMMER, T.R. 1981. Evidence for Plasmid linkage of Restriction and Modification In *Streptococcus cremoris* KH. *Appl. environ. Microbiol.*, 42: 944-950.
- SANDERS, M.E., KLAENHAMMER, T.R. 1984. Phage Resistance In a Phage-Intensitive Strain of *Streptococcus lactis*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 47: 979-985.
- SANDERS, M.E. 1987. Bacteriophages of Industrial Importance. Page, 211 in *Phage Ecology*, S.M. Goyae, C.P. erba, G. Bitton, Ed. John Wiley Sons, New York.
- SANDERS, M.E. 1988. Phage Resistance In Lactic Acid Bacteria. *biochimie*: 70: 411-421.
- SHAERMAN, C., UNDERWOOD, H.M., JURY, K., GASON, M. 1989. Cloning and DNA Saquence Analysis of *Lactococcus* Bacteriophage Lysin Gene. *Molecular General Genetic*, 218: 214-221.