



Bakterilerde Epigenetik

Epigenetics in Bacteria

Aynur Eren Topkaya¹, Hayati Güneş¹

¹Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Özet

Ökaryotlarda olduğu gibi bakterilerde de epigenetik kontrolün önemli bir mekanizması DNA metilasyonudur. Bakterilerdeki metilasyonun ökaryotlardakinden farkı sitozin yerine yaygın olarak adeninin metillenmesidir. Bakterilerin birçok virülans faktörünün epigenetik mekanizmalarla kontrol edildiği düşünülmektedir. Bu konuda en çok çalışılan bakteriler *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Yersinia*, *Haemophilus*, *Brucella* ve *Pseudomonas* cinsi olmuştur. Bakterilerde gen ifadenmesinin nasıl kontrol edildiğinin bilinmesi infeksiyonların kontrolünde yeni seçeneklerin geliştirilmesi için umut olabilecektir. Yeni antibiyotik moleküllerinin geliştirilmesi gittikçe sınırlı bir hale gelmiştir. Moleküler mikrobiyoloji çalışmaları arttıkça, epigenetik mekanizmalar ile bakterilerin virülans faktörlerinin kontrol edilebileceği konusunda yoğunlaşmıştır. Çok yakında cevaplanabileceğini umduğumuz iki soru *Dam* inhibitörlerinin infeksiyon tedavisi ve tümör baskılanması amacıyla kullanılıp kullanılmayacağıdır.

Anahtar Sözcükler: Bakteri, epigenetik

Abstract

Like many eukaryotes, DNA methylation is an important mechanism of epigenetic control in bacteria. Unlike eukaryotes, bacteria use DNA adenine methylation rather than DNA cytosine methylation as an epigenetic signal. Epigenetic mechanisms are thought to control several virulence factors of bacteria. *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Yersinia*, *Haemophilus*, and *Brucella* are the mostly studied bacteria under that topic. Finding out how to control this gene expression in bacteria can facilitate the control of infections that may generate hope for the development of new options. Development of new drug molecules has become increasingly limited. As the number of molecular microbiology studies increase, it has been focused that bacteria virulence factors can be controlled by epigenetic mechanisms. Recently, the usage of *Dam* inhibitors for the treatment of infection and tumor suppression are the main questions focused on this topic.

Key words: Bacteria, epigenetics

Giriş

“Epigenetik” sözcüğü, Yunanca’da bir ön ek olan ve “üzerine” veya “ayrıca”, “ek olarak” anlamına gelen “epi” ve “genetik” kelimelerinden oluşmuştur. Epigenetik ile ilgili çalışmalar Aristoteles’e kadar uzanmaktadır. Aristoteles, “önceden oluşum” inancına ters olan epigenez teorisini oluşturmuştur. Bu teoriye göre; canlının şekli ve yapısı dölleme sırasında mevcut değildir. Yapı doğuma kadar başkalaşımmlarla gelişir, farklılaşır, aşama aşama canlının yapısı ve şekli oluşur. 1942’de

Conrad Waddington tarafından, epigenetik yeniden tanımlanmıştır. Waddington'a göre epigenetik; gelişim esnasında embriyoda oluşan değişikliklerdir. Fenotipin belirlenmesi, çevresel faktörlerin genomu bu yolla etkilemesiyle gerçekleşir.

Epigenetik kelimesi geçmişte, çok hücreli organizmaların gelişimi sırasında tek tip hücrenin dokuları ve organları oluşturmak üzere farklılaşmasını ifade etmek için

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Yrd. Doç. Dr. Hayati Güneş
Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
Tel: 0 282 250 51 70
E-mail: dr_hgunes@yahoo.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 24.03.2013
Date Accepted / Kabul Tarihi: 29.04.2013

kullanılmıştır. Bugün ise bu terim biyologlar tarafından, DNA dizisinde değişiklik olmaksızın gen ifadenmesinde oluşan kalıtsal değişiklikleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Daha geniş anlamda DNA'ya eklenmiş ek bir bilginin epigenetik olduğu kabul edilmektedir¹.

Moleküler yöntemlerdeki gelişmeler, epigenetik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını ve bunların ökaryotlarda ve mikroorganizmalardaki gen regülasyonuna etkilerinin ortaya konulmasını sağlamıştır. Mikroorganizmaların epigenetik mekanizmalarla ilişkisini iki başlık altında irdelemek daha doğru bir yaklaşımdır. Birincisi, epigenetik mekanizmaların virülans ve antibiyotik direnç genleri gibi mikroorganizmalara ait fenotipik özellikleri nasıl düzenlediği, ikincisi ise mikroorganizmaların bu mekanizmalarla konakta oluşturdukları etkiler. İkinci etkiler daha çok onkogenik transformasyona neden olan mikroorganizmalarda araştırılmıştır. Örneğin; virusların neden olduğu latent, litik veya transforme edici infeksiyonlar bu yolla açıklanmaya çalışılmıştır. Herpes simplex virus genomunda, gen ifadenmesinin epigenetik mekanizmalarla kontrolünün, virusun hücre içinde latent fazdan litik faza geçişini kontrol ettiği gösterilmiştir². Kaposi Sarkomu ile ilişkili Herpesvirus'un hücre içinde latent formda iken çevresel uyarılarla litik faza geçmesi ve yayılması yine bir epigenetik mekanizma olan histon modifikasyonu ile açıklanmıştır³.

Epigenetik düzenlemelerin mikroorganizmalardaki etkileriyle ilgili araştırmalar son yıllarda giderek artmıştır. Mayalarla ilgili çalışmalarda, bu düzenlemelerin tek hücreli organizmaların çevresel uyarılara hızlı yanıt vermesini sağladığı vurgulanmıştır. Örneğin, maya prionu PSI+, bir transkripsiyon terminasyon faktörü olan Sup35p'nin konformasyonel değişikliğiyle oluşur. PSI+, mayaların ürettiği ortamda tarım ilaçları veya kafein varlığında onlara hayatta

kalma açısından avantaj sağlar⁴.

Epigenetik mekanizmalarla mikroorganizma genomunun ifadenmesinin kontrol edilmesi, yalnızca mikroorganizmanın fizyolojisini etkilememekte, aynı zamanda bunların infeksiyon patogenezi üzerine etkilerini de kontrol etmektedir.

Bu yazıda öncelikle epigenetik terimi tartışılmış, daha sonra da bakterilerde epigenetik kontrolün nasıl gerçekleştiği, düzenleyici sistemlerin bakteriyel biyolojideki patogenezi dahil oynadığı rollerin anlatılması amaçlanmıştır. Bu şekilde, yalnızca günümüze değin yapılmış olan bakteriyel epigenetik çalışmalarını özetlemekle kalmayıp, aynı zamanda genç araştırmacıların, bakteri genetiği ile ilgili yapılacakları çalışmalarda farklı bir bakış açısı kazanmaları için yeni bir başlangıç olması konusunda faydalı olmayı ümit ediyoruz.

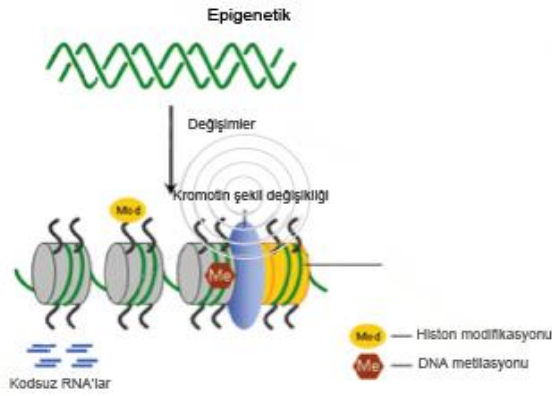
Epigenetiğin Tanımı

Epigenetik terimi, moleküler biyoloji ile ilgili profesyonellerin haricindeki bilim adamları için bile oldukça yeni ve karmaşıktır. Bu terimi anlaşılır kılmak için değişik tanımlamalar yapılmıştır. İngiltere'den Bryan Turner, DNA'nın bilgi taşıyan bir kaset, epigenetiğin ise kasetçalar olduğunu ifade etmiştir. Avusturya'dan Denise Barlow; epigenetiği, genetiğin açıklayamadığı şeyleri açıklayan garip ancak mükemmel bir yol olarak tanımlamıştır. Thomas Jenuwein, genetik ve epigenetik arasındaki farkı anlayabilmek için bunları kitap yazmak ve kitap okumaya benzetmek gerektiğini belirtmiştir. Kitap bir kez yazılır ve bundan sonraki kopyalar orijinal ile birebir aynıdır. Oysaki kitabı her okuyucu değişik çevresel faktörlerden etkilenecek okur ve farklı yorumlayabilir. Kitap yazılımının genetik, okunmasının ise epigenetiğe benzetilebileceği belirtilmiştir. Peter Becker (Almanya)

çekirdekdeki bilgi yönetimine bakıldığında; bazı genetik bilgilerin genomda çok sıkı paketlenildiğini, epigenetik ve genetik evdeki eşyalarımıza benzetilerek açıklanır, epigenetiğin her zaman ihtiyaç duyulan ve hep göz önünde tutulanlara, genetiğin ise tavan arasındaki kutularda tutulan eski okul defterlerimize benzetilebileceğini düşünmüştür⁵. Faruk Aydın (Türkiye) ise epigenetiği, genlerin sessizliğinde söylenenler olarak ifadelemiştir.

Temel Epigenetik Mekanizmalar

1. DNA metilasyonu,
2. Histon modifikasyonu,
3. Kromatinin yeniden düzenlenmesi olarak sayılabilir (Şekil 1).



Şekil 1. Epigenetik mekanizmalar

Histon ve kromatin yapıları ökaryotlara özgül genetik yapılardır. Bu nedenle bu yazıda bakteriyel epigenetiğin mekanizmalarından bahsederken DNA metilasyonu temel olarak ele alınmıştır. Bakterilerdeki epigenetik sistemlerin çoğu DNA metilasyonunu, spesifik DNA protein etkileşimlerini düzenleyen sinyaller olarak kullanır. Bu sistemlerin iki temel bileşeni vardır. Bunlardan biri DNA metilaz enzimi, diğeri de hedef metilasyon bölgesine bağlanarak onu metilasyondan korumaya çalışan DNA'ya bağlanan bir proteindir. Hedef bölgenin metilasyonu proteinin bağlanmasını engeller ve bu durumda metillenmiş ve metillenmemiş olmak

üzere iki alternatif durum ortaya çıkar.

Bakterilerdeki epigenetik mekanizmaları düzenleyen metilazlar spesifik tanımayı sağlayan restriksiyon enzimlerinden yoksun oldukları için "yetim metilaz" olarak tanımlanmıştır.

DNA Metilasyonu ve Metilasyonun Kalıtılması

Gen ifadenemesinin düzenlenmesi çeşitli mekanizmalarla olabilmektedir ve bunlardan biri de DNA'nın metilasyonudur. Biyolojik sistemlerde metilasyon enzimler tarafından katalizlenir. Bu reaksiyon; ağır metallerin modifikasyonunda, gen ifadesinin denetlenmesinde, protein işlevlerinin denetlenmesinde ve RNA metabolizmasında yer alır. Epigenetik kalıtıma etki eden metilasyon, DNA metilasyonu veya protein metilasyonu ile meydana gelir.

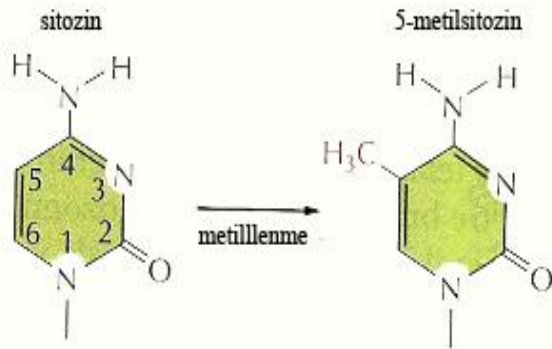
DNA metilasyonu omurgalılarda tipik olarak CpG bölgelerinde (sitozin-fosfat-guanin bölgeleri; yani DNA dizisinde sık olarak sitozinin hemen ardından guaninin geldiği yerler); metilasyon sonucu sitozinden 5-metil sitozin meydana gelir. Me-CpG oluşumu DNA metiltransferaz enzimi tarafından katalizlenir. DNA metiltransferaz S-adenozilmetiyoninden aldığı metil grubunu, sitozinin karbon-5 pozisyonuna aktarır. 5-metil sitozin varlığı, bulunduğu kromozom bölgesinde lokalize olan genlerin sessizleşmesine yol açar.

Omurgalı hayvanların genomlarında CpG dizileri genelde seyrek olmakla beraber gen promotörlerinde normalden yüksek sıklıkta görülürler ve toplu olarak bu bölgelere CpG adaları denir. Bu CpG bölgelerinin metilasyon durumu gen ifadesi üzerinde etkilidir. Protein metilasyonu, protein dizisindeki arginin veya lizin amino asit kalıntılarında bulunur. Arginin, peptidilarginin metiltransferazlar tarafından bir (monometillenmiş arginin) veya iki kere metillenebilir. İki kere metillenme durumunda

ise ya her iki metil grubu birden uçtaki azot üzerinde bulunabilir (asimetrik iki metilli arginin) veya her bir azot atomu üzerinde birer metil grubu bulunur (simetrik iki metilli arginin). Lizin ise lizin metiltransferazlar tarafından bir, iki veya üç kere metillenebilir. Protein metilasyonu bir tip çevrim sonrası değişimdir ve en çok histonlar için çalışılmıştır.

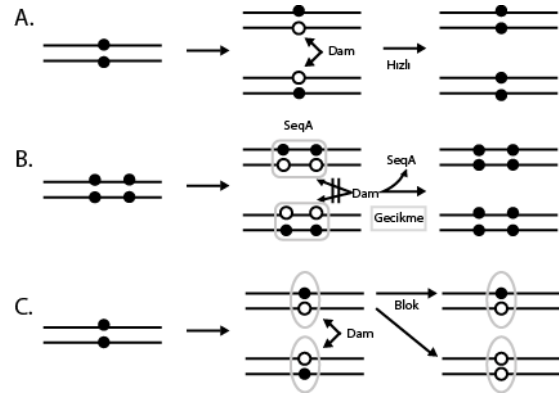
Adenozin ve sitozin metilasyonu çoğu bakteride bulunan restriksiyon modifikasyon sisteminin parçasıdır. Sitozinin metillenmiş şekli 5- metil sitozindir (Şekil 2).

Metilasyonun baz eşlemesine herhangi bir etkisi olmaz. Metilasyon DNA'daki GC dizilerinin sitozin nükleotidinde olur. Bu metilasyon paterni yeni sentezlenen DNA molekülüne aynen aktarılır. İdame metil transferaz enzimi, seçici olarak önceden metillenmiş GC' lerle baz çifti oluşturan CG' leri tanır ve onları metiller. Sonuç olarak, ebeveyn DNA molekülündeki metilasyon paterni, yeni sentezlenen DNA zincirinin metilasyonu için kalıp olarak kullanılmış ve hatta kalıtılmış olur (Şekil. 3).



Şekil 2. Metilasyon

DNA metilasyon paternleri, omurgalılarda embriyolojik gelişim sırasında değişir. Döllenmeden hemen sonra DNA metilsizleştirilir ve embriyo uterus duvarına yerleştikten sonra "de novo DNA metiltransferazlar" sayesinde yeni metilasyon



Şekil 3. DNA metilasyonunun kalıtılması

paternleri oluşur. İdame veya de novo metiltransferazların eksikliği embriyonun ölümüyle sonuçlanmaktadır. Bakteriyel DNA ise, tüm genomda periyodik olarak metillenir.

DNA Metilasyonunun Genlerin Sessizliğini Sürdürmesindeki Önemi

Omurgalı hücreleri arasında, gen yazılım hızı 10⁶ kattan fazla değişebilir. Bakterilerde ise ifade edilen ve edilmeyen genler arasındaki yazılım farkı en fazla 1000 kattır. Farkın büyük bölümü DNA metilasyonuna bağlı kromatin yapısındaki değişiklikten kaynaklanır.

Bakterilerde Epigenetik Düzenlemeler

Metilasyon, bakteri biyolojisinde önemli roller oynar. DNA replikasyonunun zamanlaması, yavru hücrelere kromozomun aktarılması, DNA'nın onarılması ve konjugasyon sırasında bakteri DNA' sının belli bölgelerinin metilasyona duyarlı olduğu belirlenmiştir⁶⁻¹¹.

DNA metilasyonunun kalıtımı bakteriler için de geçerlidir ve bunun en iyi bilinen örneği faz varyasyonlarıdır.

Epigenetik düzenleme tek hücreli organizmaların çevresel streslere veya sinyallere çok hızlı yanıt vermesini sağlar.

Bakteri dünyasında epigenetik kontrolün nasıl yaygınlaştığı ve patogenez de dahil olmak üzere bakteriyel biyolojide epigenetik düzenleyici sistemlerin nasıl bir rol oynadığı konusunda çok az şey bilinmektedir.

Bakterilerde Epigenetik Düzenlemelerden Etkilenen Özellikler

1. Genomun bakteriyofajdan korunması,
2. Genomun eşlenmesinin (replikasyonun) kontrolü,
3. Faz varyasyonu,
4. Bakteriyel virülans,
5. Antibiyotik direnci,
6. Onkojenik transformasyondur.

Genomun bakteriyofajdan korunması

Adenin ve sitozin metilasyonu çoğu bakteride restriksiyon modifikasyon sisteminin bir parçasıdır. Bu sistemde çalışan bir metilaz belli bir DNA dizisini tanıır ve bu dizi içinde veya yakınındaki bir bazı metiller. Bu şekilde metillenmemiş olan yabancı DNA'lar hücre içine girdiklerinde diziyeye spesifik restriksiyon enzimleri tarafından parçalanır. Bakterinin kendi DNA'sı metillenmiş olduğu için bu restriksiyon enzimleri tarafından tanınmaz. İçsel DNA'nın metilasyonu ilkel bir bağışıklık sistemi olarak çalışır ve bu yolla bakteriler bakteriyofaj infeksiyonundan kendilerini korurlar¹²⁻¹⁵.

Replikasyonun kontrolü

E. coli DNA'sının adenin metiltransferazi (Dam), yaklaşık 32 kDa büyüklüğünde bir enzimdir ve bir restriksiyon/modifikasyon sistemine ait değildir¹⁶. *E. coli*'deki Dam, GATC dizilerinin metillenmesinden sorumludur. Bu dizinin iki yanındaki üçer baz çifti de DNADam bağlanmasına etki eder. Dam, çeşitli süreçlerde rol oynar. Bunlar arasında; DNA replikasyonunun zamanlaması, tamiri ve gen ifadenmesinin kontrolü sayılabilir¹⁷⁻¹⁸. DNA ikilenmesinden evvel GATC konumlarındaki iki ipliğin her biri adenin bazında metillenmişken, ikilenmenin ardından bunlardan sadece biri metillenmiş durumda kalır¹⁹. Bunun nedeni, yeni ipliğe dahil olan adenin bazının metillenmemiş olmasıdır. Tekrar metillenme ikilenmeden 2-4 saniye sonra olur, bu arada ikilenme sırasında yeni iplikteki meydana gelen

dizi hataları onarılır. DNA ipliklerinden birinin metillenmemiş olması, hücrenin tamir sisteminin o ipliği yeni sentezlenmiş iplik olarak tanımasını ve yanlış eşlemelerin giderilmesini sağlar. Bu mekanizma DNA replikasyon hatalarını 10^2 oranında azaltır. Bakterilerde Dam sisteminin bozulması, spontan mutasyon oranının artmasına neden olur. Başka DNA tamir enzimleri de olmayan Dam mutantlarında bakteri yaşamının tehlikeye düşmesi, Dam sisteminin bakteri yaşamındaki önemini gösterir.

Bakterilerin invitro ortamda üretilmeleri sırasında Dam'a mutlak gereksinim açısından farklılıklar gösterdikleri anlaşılmıştır. *Escherichia coli* ve *Salmonella*'nın laboratuvar ortamında üretilmesi sırasında Dam gerekmezken, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* ve *Vibrio cholerae* için önemli olduğu gösterilmiştir^{8,20-22}. Bu iki bakteri grubu arasındaki temel fark, *Yersinia* türleri ve *Vibrio cholerae*'nin kromozomunun iki diğerlerinin tek olmasıdır. Bu nedenle Dam'ın özellikle iki ve daha fazla kromozomu olan bakterilerde DNA eşlenmesini koordine etmede önemli olduğu düşünülmüştür²³. Bakteri kromozomundaki eşlenme orijininde çok sayıda GATC konumu olduğu için bu bölge eşlenme sonrası yarı metillenmiş durumunu daha uzun süre korur. DNA eşlenmesinin zamanlamasında bunun kritik bir önemi vardır. *SeqA* proteini eşlenme orijinine bağlanarak onu örter ve metillenmesini engeller. Yarı metillenmiş eşlenme orijinleri inaktif olduklarından bu mekanizma hücre döngüsü sırasında DNA eşlenmesinin tek bir kere olmasını sağlar²⁴.

Faz varyasyonu

Bakteriler, epigenetik mekanizmaları faz varyasyonu kontrol etmek için de kullanırlar. *Faz varyasyonu*, gen ifadesinde aktif (ON) ve inaktif (OFF) faz durumları arasındaki değişimlerdir. Üropatojen *Escherichia coli* (UPEC) kökenlerinin piyelonefritle ilişkili pilus

(pap pili) eksprese eden (ON-faz) hücrelerinden izole edilen DNA'da, pap pili promotörünün proksimalindeki GATC bölgesinin metillenmediği ancak distaldeki GATC bölgesinin metillendiği saptanmıştır. OFF-faz *Escherichia coli* (UPEC) kökenlerinde ise bu durum tam tersidir, pap pili promotörünün proksimalindeki GATC bölgeleri metillenmiş, distalindeki ise metillenmemiştir²⁵⁻²⁶.

Epigenetik mekanizmalarla kontrol edilen faz varyasyonları, *E. coli*'de pili gen ifadenmesinde kalıcı değişikliklerle sonuçlanabilecek nükleotid dizisi değişimlerine neden olabilir²⁷.

Bakteriyel virülans

Bazı genlerin, örneğin *E. coli* 'de pilus proteinlerini kodlayanların ifadesi, gen operonunun promotör bölgesindeki GATC konumlarının metillenmesi ile düzenlenir. DNA eşlenmesinin hemen sonrasındaki çevresel şartlar, bu promotör bölgesinin yakınındaki ve uzağındaki iki bölgeden birinin metilasyonunu bloke edebilir. Metilasyon şekli oluştuktan sonra pilus gen transkripsiyonu DNA tekrar eşleninceye kadar ya etkin ya da inhibe durumda kilitli kalır. *E. coli* 'de pilus operonları idrar yolu enfeksiyonlarındaki virülansı belirlemekte önemli bir rol oynar. Bu nedenle *Dam* inhibitörlerinin antibiyotikler yerine kullanılması önerilmiştir. Alkalın proteaz, *Pseudomonas aeruginosa*'nın önemli bir virülans faktörüdür ve *aprA* geni ile kodlanır. Genin ifadenmesi *bexR* bölgesinin transkripsiyonuyla kontrol edilir ve bu da epigenetik mekanizmalarla sağlanır²⁸. Kistik fibrozisli hastalarda etken olan *Pseudomonas aeruginosa*'larda epigenetik mekanizmanın önemli bir virülans faktörü olan alginat üretimi ve bakteriler arası haberleşmeye etkisi çalışılmıştır²⁹. Bir başka çalışmada *E. coli*'de biyofilm sentezinin epigenetik mekanizmalarla kontrol edildiği öne sürülmüştür³⁰.

Antibiyotik direnci

Mutasyonlarla dirençli bakteri ortaya çıkması olasılığı milyonda birdir. Oysaki düşük dozda antibiyotiğe maruz kalan bakterilerin kısa dönemde sağ kalma oranı 1/5 daha uzun sürede 1/2 dir. Bunun ancak epigenetik mekanizmalarla olabileceği tahmin edilmektedir³¹. Subinhibitör konsantrasyonlardaki antibiyotiğin bakteri gen ifadenmesinde değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Örneğin; düşük konsantrasyondaki eritromisin ve rifampisine maruz kalan *Salmonella Typhimurium*'un direnç genlerinin ifadenmesinin epigenetik mekanizma ile olabileceği düşünülmüştür³². Bakterilerde AmpC gen ifadenmesinin *Dam* ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmuştur³³⁻³⁴.

Onkojenik transformasyon

Bu konudaki çalışmalar yoğun olarak 1994 de Dünya Sağlık Örgütü tarafından kanserojen olduğu ilan edilen *H pylori* ile ilgilidir. İnsanda ise DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik düzenlemelerin onkojenik transformasyonda etkili olduğu bildirilmiştir³⁵.

Sonuç

Bakterilerde, epigenetik mekanizmaların hangi yollarla virülans faktörleri, antibiyotik direnci ve onkojenik transformasyonu etkilediğini ortaya koyacak çalışmalar, enfeksiyonların kontrolü ve tümör tedavisi için yeni ve umut veren gelişmeler olmuştur. Bu konudaki en yakın gelişmeler *Dam* inhibitörlerinin antibiyotik yerine kullanılabilmesi olacaktır.

Kaynaklar

1. Casadesu J, Low D. Epigenetic gene regulation in the bacterial world. *Microbiol Mol Biol.* 2006;70(3):830–56,
2. Ferenczy MW, DeLuca NA. Epigenetic modulation of gene expression from quiescent Herpes Simplex Virus genomes. *J Virol.* 2009;83(17):8514–24.
3. Pantry SN, Medveczky PG. Epigenetic regulation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication. *Semin Cancer Biol.* 2009;19(3):153-7.

4. True HL, Berlin I, Lindquist SL. Epigenetic regulation of translation reveals hidden genetic variation to produce complex traits. *Nature*. 2004;431:184–7
5. McVittie B. In brief What is Epigenetics? 2006. <http://epigenome.eu/en/1,1,0>. Erişim tarihi: 2011
6. Barras F, Marinus MG. The great GATC: DNA methylation in *E. coli*. *Trends Genet*. 1989;5(5):139-43.
7. Lobner-Olesen A, Skovgaard O, and Marinus MG. Dam methylation: coordinating cellular processes. *Curr Opin Microbiol*. 2005;8(2):154-160.
8. Marinus MG. Methylation of DNA. *In* FC. Neidhardt et al. (eds). *Escherichia coli* and *Salmonella*: Cellular and Molecular Biology, 2nd edn. Washington D.C. ASM Press, 1996;782-91.
9. Modrich P. Methyl-directed DNA mismatch correction. *J Biol Chem*. 1989;264(12):6597-600.
10. Palmer BR, Marinus MG. The dam and dcm strains of *Escherichia coli*—a review. *Gene*. 1994;143(1):1-12.
11. Wion D, Casadesus J. N(6)-methyl-adenine: an epigenetic signal for DNA-protein interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2006.4(3):183-92.
12. Uetake H, Toyama S, Hagiwara S. On the mechanism of host-induced modification. Multiplicity activation and thermolabile factor responsible for phage growth restriction. *Virology*. 1964;22(2):202-13.
13. Roberts RJ. Restriction and modification enzymes and their recognition sequences. *Gene*. 1978;4(3):183-94.
14. Lederberg, S. Host-controlled restriction and modification of deoxyribonucleic acid in *Escherichia coli*. *Virology*. 1965;27(3):378-87.
15. Boyer H. Genetic control of restriction and modification in *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 1964;88(6):1652-60.
16. Malone T, Blumenthal RM, Cheng X. Structure-guided analysis reveals nine sequence motifs conserved among DNA amino-methyltransferases, and suggests a catalytic mechanism for these enzymes. *J Mol Biol*. 1995;253(4):618-32.
17. Horton JR, Liebert K, Hattman S, Jeltsch A, Cheng X. Transition from nonspecific to specific DNA interactions along the substrate-recognition pathway of dam methyltransferase. *Cell*. 2005;121(3):349-61.
18. Liebert K, Hermann A, Schlickerrieder M, Jeltsch A. Stopped-flow and mutational analysis of base flipping by the *Escherichia coli* Dam DNA-(adenine-N6)-methyltransferase. *J Mol Biol*. 2004;341(2):443-54.
19. Urig S, Gowher H, Hermann A, et al. The *Escherichia coli* dam DNA methyltransferase modifies DNA in a highly processive reaction. *J Mol Biol*. 2002;319(5):1085-96.
20. Bale A, d'Alarcao M, Marinus MG. Characterization of DNA adenine methylation mutants of *Escherichia coli* K12. *Mutat Res*. 1979;59(2):157-65.
21. Julio SM, Heithoff DM, Provenzano D, et al. DNA adenine methylase is essential for viability and plays a role in the pathogenesis of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Vibrio cholerae*. *Infect Immun*. 2001;69(12):7610-5.
22. Torreblanca J, Casadesus J. DNA adenine methylase mutants of *Salmonella typhimurium* and a novel dam-regulated locus. *Genetics*. 1996;144(1):15-26.
23. Egan ES, Duigou S, Waldor MK. Autorepression of RctB, an initiator of *Vibrio cholerae* chromosome II replication. *J Bacteriol*. 2006;188(2):789-93.
24. Lobner-Olesen A, Boye E, Marinus MG. Expression of the *Escherichia coli* dam gene. *Mol Microbiol*. 1992;6(13):1841-51.
25. Blyn LB, Braaten BA, Low DA. Regulation of pap pilin phase variation by a mechanism involving differential dam methylation states. *EMBO J*. 1990.9(12):4045-54.
26. Braaten BA, Nou X, Kaltenbach LS, Low DA. Methylation patterns in pap regulatory DNA control pyelonephritis-associated pili phase variation in *E. coli*. *Cell*. 1994;76(3):577-88.
27. Herday A, Krabbe M, Braaten B, Low D. Self-perpetuating epigenetic pili switches in bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(Suppl. 4):16470–6