

## ORAL STREPTOKOKLARIN DENTAL ÇÜRÜK MİKROBİYOLOJİSİNDEKİ ROLÜNÜN İNCELENMESİNDE GENOMİK BİLİMİ: SİSTEMATİK BİR DERLEME

Cem Peşkersoy<sup>1\*</sup>, Ayhan Tetik<sup>2</sup>, Veli Özgen Öztürk<sup>3</sup>, Nihan Çeken<sup>4</sup>, Nemci Gökay<sup>5</sup>

### Özet

Mikrobiyolojik bilginin, dental plak ve ağız florasındaki yerleşik organizmaların tanımlanmasını mümkün kıldığı noktaya ulaşmasından bu yana, oral bakterilerin arasındaki rollerini, mekanizmalarını ve birbirleri arasındaki etkileşimleri tanımlayı amaçlayan çalışmalar yaygınlaşmıştır. Bu tür bilgiler, yalnızca oral mikrobiyal flora bakış açımızı değiştirmekle kalmayıp aynı zamanda da ağız hastalıklarının etiolojisi hakkında değerli bilgiler sağlamış ve özellikle streptokoklar gibi oral patojenler ile savaşmak için onların doğasını ve genetiğini çözümlenebileceğimiz yeni yöntem ve teknikleri de tetiklemiştir. Bu derleme çalışması, streptokokların hayatta kalma, kolonize olma ve çürük yapabilme özelliklerini açıklamakta kullanılan genom sekanslarının önemini gösteren geniş bir bakış açısı sunar. Buna ek olarak, ağız bakterilerinin genomu üzerinde gelecekte yapılacak tüm mikrobiyolojik derlemelerin olası hedef ve kapsamı tartışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Genomik, Streptokok Türleri, Oral Mikrobiyoloji, Diş Çürüğü

### GİRİŞ

Bakteriyel genomların tüm genom sekansının varlığı son yıllarda mikrobiyal patojenezin, çeşitliliğin ve evrimin daha iyi anlaşılması için yeni araştırma yolları açmıştır. Son 20 yılda 200'ün üzerinde tam genom sekansı tanımlanmıştır. <sup>(1, 2, 3)</sup> Hücrelerin kromozomlarındaki protein esaslı yapıların sentezlenmesinden sorumlu en küçük yapı taşı gen, tüm kromozomlarının sahip olduğu genetik bilgi ise genom olarak adlandırılır. <sup>(4)</sup> DNA'nın sahip olduğu genlerin moleküler yapısı ve işlevleri genom haritaları ile belirlenir. <sup>(5)</sup> Özetlemek gerekirse genomik bilimi herhangi bir canlının bütün yapısal ve işlevsel fonksiyonlarını kodlayan genlerin tümünün tanımlanarak, bu genlerin birbirleri ve çevre ile etkileşim ve iletişimlerini zaman yer ve miktar olarak üretim ve aktivasyonlarının kontrolünü bütünsel olarak inceleyen bilim dalıdır. <sup>(6, 7)</sup> Bu bilim dalı sayesinde bakterilerin genotipik, fenotipik özelliklerinin tanımlanması ve karakteristik haritalarının çıkarılması ile total plak mikroflorası hakkında geniş bilgiler elde edilmektedir. <sup>(8, 9)</sup>

---

\* <sup>1</sup>Ege Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İzmir. Yazışmalardan sorumlu yazarın e-posta adresi: [dtcempeskersoy@hotmail.com](mailto:dtcempeskersoy@hotmail.com). <sup>2</sup> Ege Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir. <sup>3</sup> Adnan Menderes Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Aydın. <sup>4</sup> İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir. <sup>5</sup> Gazi Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Ankara

## Oral Mikroflora

Günümüze değin yapılan birçok biyokimyasal ve hayvan çalışmalarında, diş çürüğü oluşmadan önce meydana gelen dental plakta yaklaşık olarak 200-300 değişik bakteri türü tespit edilmiştir. Ancak bugün için halen bakterileri türlerinin asıl etken olmadığı fikri hakimdir. <sup>(10)</sup> Dental çürüğünün etiyolojisinde rol alan bakteriler içerisinde Streptokoklar <sup>(11, 12)</sup>, laktobasiller, <sup>(13)</sup> enterokoklar <sup>(14)</sup> ve aktinomiçeslerle <sup>(15)</sup> ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Tablo-1). Dental çürüğün oluşumu ve ilerlemesine etki etmesi açısından birincil etken olarak mutans streptokoklar üzerinde durulmasına <sup>(16)</sup> rağmen, oral mikroflorada bulunan diğer streptokok türlerinin de incelenmesine güncelliğini korumaktadır. <sup>(17, 18)</sup> Yapılan son çalışmalarda streptokok türleri arasında genetik olarak çeşitlilik olduğunu göstermek için kullanılan restriksiyon fragment uzunluk polimorfizmleri, multilokus enzim elektroforezi, ribotiplendirme ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) gibi moleküler parmak izi çıkarma teknikleri bu mikroorganizmaların daha detaylı incelenmesi gerektiğini ortaya koymuştur. <sup>(19, 20)</sup>

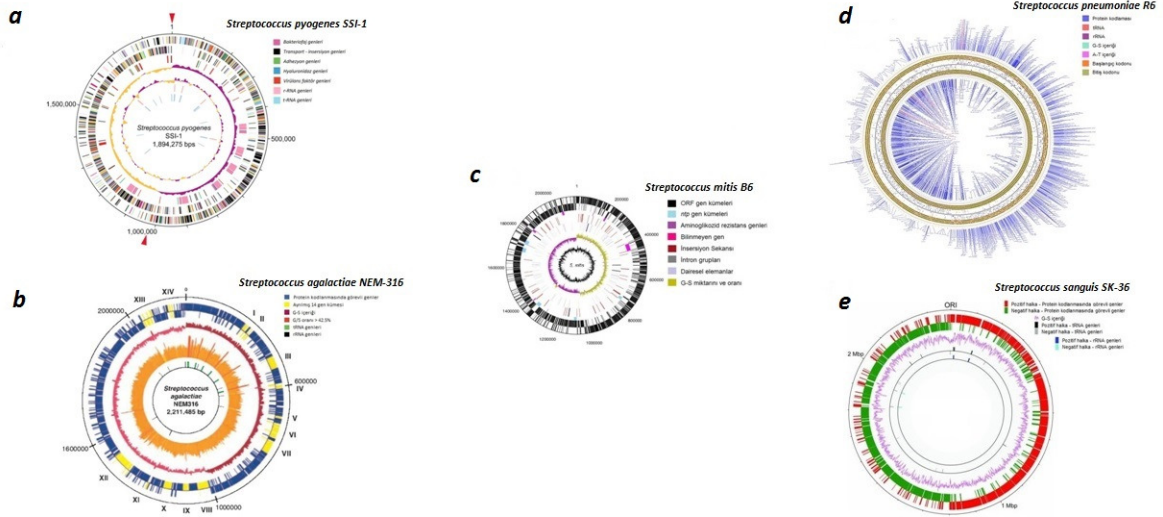
Tablo 1 Oral mikroorganizmalar ve dental çürük ile ilişkili yayınların Pubmed ve Medline'da tarama sonuçları

Bakteri Grubu	Taranan Yayın Sayısı	İlişkili Yayın Sayısı	Klinik / Girişimsel	Retrospektif	Derleme / Meta-Analiz	Seçilen Yayın Sayısı
<i>S. Mutans</i>	9435	873	469	20	384	20
<i>Diğer Streptokoklar</i>	48018	9037	2580	2039	4418	37
<i>Enterokoklar</i>	21200	2602	742	700	1160	3
<i>Laktobasiller</i>	23972	2681	1346	56	1279	3
<i>Aktinomiçesler</i>	6608	192	93	99	468	5
<i>Genomik Bilimi</i>	14263	898	261	159	43	11

## Streptokok Genomları

70'in üzerinde alt gruba bulunan insan hastalıklarından sorumlu patojenler olarak bilinen streptokokların <sup>(21, 22)</sup>, ağız hastalıkları ve dental çürükler ile ilişkili olduğu saptanan yalnızca altı tanesi; Streptokokus pyogenes, Streptokokus agalactiae, Streptokokus pneumoniae, Streptokokus mitis, Streptokokus sanguis ve Streptokokus mutans'ın tam genom sekansları son dönemde tamamlanmıştır (Şekil 1). <sup>(23)</sup> S. oralis, S. viridans ve S. uberus genomlarının hali hazırda süren çalışmalarının nihai olarak tamamlanması bu sayıyı artıracaktır. <sup>(24,25)</sup>

**(i) Streptokokus pyogenes:** Genom sekansları belirlenen 11 adet S. pyogenes suşunun en bilineni ve patojeni SSI-1'in protein kodlamasında görevli 1752 geni olduğu ve bunların virülansdan sorumlu 40'dan fazlasının insanlarda görülen hastalıkların etiyolojisinde rol oynadığı tespit edilmiştir (Tablo 2)<sup>(26)</sup>. Gram (+), fakültatif anaerob ve β hemolitik olan S. pyogenes diğer tüm streptokok türlerine göre daha fazla miktarda ekstraselüler karbonhidrat ve protein üretmesi konakta non-spesifik immünolojik yanıtı tetikleyerek virülans özelliğini artırır. <sup>(27)</sup> Tüm genomları arasındaki en dikkat çekici fark ise bakteriyofaj sayısının diğer türlerden fazla oluşudur. <sup>(28)</sup> Patojenik S. pyogenes'ler; DNA'larındaki genler hızlı mutasyonlara uğradığından çevresel faktörlere karşı kolay adaptasyon sağlayabilirler. <sup>(29)</sup> S. pyogenes'in nekrotizan fasiit, kızıl, ateşli romatizma, akut glomerulonefrit ve özellikle de oral bölgede akut farenjit ve dental çürüklerin ileri safhalarında rol oynadığı düşünülmektedir. <sup>(30)</sup>



Şekil 1: a) *S. pyogenes* SSI-1, b) *S. agalactiae* NEM-316, c) *S. mitis* B6, d) *S. pnömoni* R6, e) *S. sanguinis* SK36'nın dairesel genomik haritaları (26, **Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**, 48).

**(ii) *Streptococcus agalactiae*:** Dokuz alt serotipi bulunan *S. agalactiae* bakterisinin en bilinen suşu NEM316 türüdür (Tablo-2). Gram (+), fakültatif anaerop ve  $\beta$  hemolitik olan *S. agalactiae* pIP501 geni antibiyotiklere direnç geliştirmede rol oynadığı bilinmektedir<sup>(31)</sup>. Replikasyon, bölünme veya genetik bilginin aktarılmasını sağlayan plazmid fonksiyonları ile ilişkili proteinlerin kodlanmasında görevli 12 gen bulunmuştur<sup>(32)</sup>. Başka bir patojen *Escherichia coli* ile olan yakın akrabalığı bu bakterilerin oral bölgedeki kolonizasyon kapasitelerini artırmak için patojenik olarak evrimleştiğini düşündürmektedir<sup>(33)</sup>. Kromozomal diziliminin diğer patojenik streptokok türleri ile kıyaslanması sonucunda *S. agalactiae*'nin neonatal enfeksiyonlar ve menenjit ile ilişkili olduğu<sup>(34)</sup>, ayrıca TME artiriti<sup>(35)</sup> ve hızlı ilerleyen dental çürüklerin etiolojisinde rol oynadığı bilinmektedir.<sup>(36)</sup>

**(iii) *Streptococcus pneumoniae*:** Gram (+), fakültatif anaerop ve  $\alpha$  hemolitik olan ve 90'dan fazla tipi arasından henüz sekiz türü tanımlanabilen *S. pneumoniae*'nin en bilinen tipi R6 suşu'dur (Tablo-2). *S. pneumoniae*'nin mutasyonel genlerin 25'inin organizmanın virülansı ile doğrudan ilişkili olduğudur.<sup>(37)</sup> *S. pneumoniae*'nin genetik kodlamasında penisilinin bağlanmasını zorlaştıran ve direnç artışına yol açacak şekilde mozaik yapılar içermesi virülans özellikleri açısından önemli bir noktadır.<sup>(38)</sup> Özellikle dental çürüklerde yaygın olarak bulunan *S. pneumoniae*'nin yaygın periodontal hastalıklara<sup>(39)</sup>, geriatric hastalarda oral bölgeden aspirasyon sonucu pnömoniye<sup>(40)</sup>, bebeklerde ve çocuklarda penisiline dirençli otitis media<sup>(41)</sup>, kanser ve AIDS hastalarında sefalosporine dirençli akut sinüzit enfeksiyonlarına yol açtığı bilinmektedir.<sup>(42)</sup>

**(iv) *Streptokokus mitis*:** *S. mitis* doğal ağız florasında kommensal olarak yaşayan, dental sert dokular ve müköz membranlar üzerinde kolonize olabilen Gram (+), fakültatif anaerop ve  $\alpha$  hemolitik bir bakteridir.<sup>(43)</sup> Bilinen streptokok türlerine kıyasla çok daha kısa zincirlere sahip, 2222 geninin 2149 tanesi proteinlerin kodlanmasında görevlidir ve en bilinen patojen türü B6 suşudur (Tablo-2). *S. mitis*'in sahip olduğu bazı virülans faktörleri; streptokokal hyalurodinazlar, konakçının antijenik mekanizmalarını yenebilen enzimler, lipoproteinler gibi serum direncini artırmakla görevli dış membran proteinler<sup>(44)</sup> ve mitisilin adı verilen kuvvetli hemolitik toksindir.

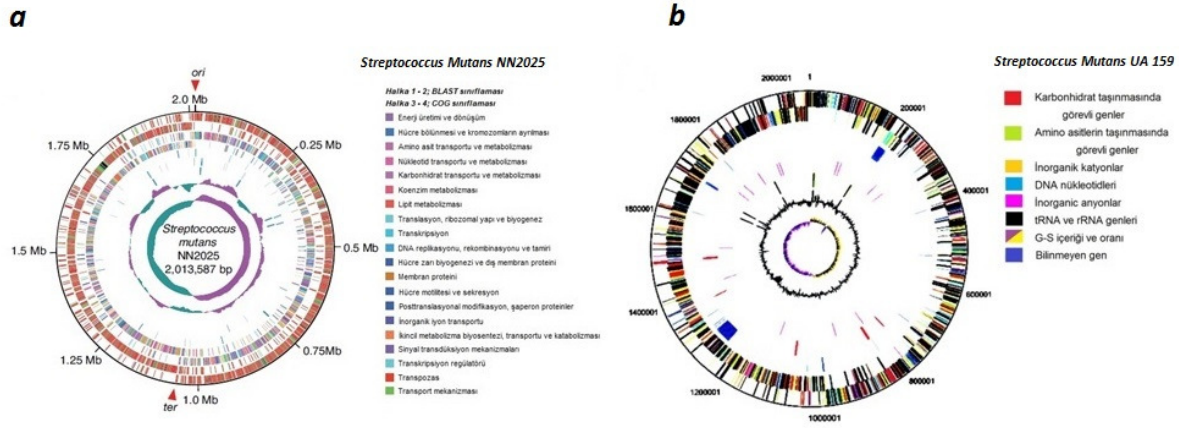
(45) Bu sayede oral bölgede kolonizasyonunu kolaylaştırarak (46), dental çürüklerin etiyojisinde önemli bir rol oynamaktadır. (47)

		<b>Tanımlama Sonuçları</b>														
		<b>DNA Molekül Sonuçları</b>					<b>Protein Görevleri</b>					<b>Varsaymsal Genler</b>				
<b>Streptokokus Türü</b>	<b>Suş</b>	DNA molekül sayısı:	DNA molekül büyüklüğü:	Birincil tamamlanan baz kodları:	G-S baz sayı:	Toplam gen sayısı:	Protein kodlanmasında görevli genler:	Görevleri belirlenen genler:	Görevleri belirlenemeyen varsaymsal genler:	Korumuş varsaymsal genler:	Varsaymsal genler:	tRNA genleri:	rRNA genleri:			
<i>S. Pyogenes</i>	<b>SSI-1</b>	1 100.00%	1894275 baz çifti 100.00%	1603250 baz çifti 84.63%	730248 baz çifti 38.55%	2045 100.00%	1973 96.47%	1386 70.24%	71 3.59%	430 21.79%	86 4.35%	57 2.78%	15 0.73%			
<i>S. Agalactiae</i>	<b>NEM-316</b>	1 100.00%	2211485 baz çifti 100.00%	1934339 baz çifti 87.46%	787895 baz çifti 35.62%	2254 100.00%	2153 95.51%	1484 68.92%	256 11.89%	400 18.57%	13 0.60%	80 3.54%	21 0.93%			
<i>S. Pneumoniae</i>	<b>R6</b>	1 100.00%	2038615 baz çifti 100.00%	1761157 baz çifti 86.38%	809656 baz çifti 39.71%	2289 100.00%	2219 96.94%	1328 59.84%	201 9.05%	519 23.38%	171 7.70%	58 2.53%	12 0.52%			
<i>S. Mitis</i>	<b>B6</b>	1 100.00%	2045857 baz çifti 100.00%	1753888 baz çifti 85.72%	827093 baz çifti 40.42%	2222 100.00%	2149 96.71%	1608 74.82%	86 4.00%	353 16.42%	102 4.74%	62 2.79%	11 0.49%			
<i>S. Sanguinis</i>	<b>SK-36</b>	1 100.00%	2388435 baz çifti 100.00%	1844968 baz çifti 77.40%	1036581 baz çifti 43.40%	2526 100.00%	2274 90.02%	1965 77.79%	5 0.19%	556 21.98%	134 5.31%	61 2.41%	4 0.15%			
<i>S. Mutans</i>	<b>NN2025</b>	1 100.00%	2013587 baz çifti 100.00%	1718583 baz çifti 85.34%	742007 baz çifti 36.85%	2224 100.00%	1895 85.18%	1624 73.01%	101 4.54%	216 9.71%	295 13.26%	65 2.92%	15 0.67%			
	<b>UA159</b>	1 100.00%	2030921 baz çifti 100.00%	1738781 baz çifti 85.61%	747887 baz çifti 36.82%	2175 100.00%	2095 96.32%	1509 72.02%	99 4.72%	216 10.31%	271 12.93%	65 2.98%	15 0.68%			

Tablo-2: Streptokokus türlerinin genomik haritalarında; genlerin yüzde dağılımları ve görevleri.

**(v) Streptokokus sanguinis:** S.sanguinis, diğer streptokok türlerinden daha fazla olarak genomunda 2526 gen bulundurmakta, 2274 tanesi proteinlerin ve 61 tanesi de tRNA kodlanmasında görevlidir (Tablo-2). Gram (+), fakültatif anaerop, ve  $\alpha$  hemolitik S. sanguinis türü direkt ATP sentezi için gerekli genlere sahip değilse de, aspartat ve glutamat sentezi için gerekli bileşenlere sahiptir. <sup>(48)</sup> Ayrıca S. sanguinis lösin, izolösin, valin, lizin ve triptofan dışında tüm esansiyel aminoasitlerin hepsini sentezleyebilme yeteneğine sahiptir. <sup>(49)</sup> Sonuç olarak, S. sanguinis genomunda bulunan genler hücre duvarı, bakteriyosin üretimi, seker transportu, peptidoglukan, vitamin sentezi ve ekstraselüler asit üretimini gerçekleştirebilmektedir. <sup>(48,49)</sup> Proteinlerin kodlanmasında görevli genlerin yaklaşık 89%'u diğer streptokok türleri ile çok benzer olamakla birlikte <sup>(50)</sup>, diğer streptokoklardan farklı olarak glikoz, fruktoz, laktoz, galaktoz, sellobioz, glikozidoz, mannoz ve maltoz transportunda görevli olduğu varsayılan 50 gen de bulunmaktadır. <sup>(51,52)</sup> Ortamdaki oksijen miktarını  $H_2O_2$  sentezleyerek artırması S. Mutans ile rekabet etmesine olanak sağlar. <sup>(53)</sup> Yeni doğanlarda bile doğal ağız florasının bir üyesi olan bu fırsatçı patojenin <sup>(54)</sup>, dental plak ve çürükten alınan örneklerde mutans dışı streptokok bakterileri arasında yaygın olarak izlendiği bildirilmiştir. <sup>(55)</sup>

**(vi) Streptococcus mutans:** Akraba patojenler olan S. pyogenes ve S. pneumoniae'nin aksine S. mutans, mitis ve sanguinis gibi insan oral florasının bir parçasıdır. 2030000 baz çifti içeren S. mutans genomunda 2095 gen pretein sentezinde ve 21 gen ise patojeniteden sorumludur (Şekil-2). S. mutans adhezinler, glukan üreten ve bağlayan ekzoenzimler, proteazlar ve sitokin uyaran moleküller içeren özel virülans faktörlerine sahiptir (Tablo-2). <sup>(56)</sup> S. mutans türleri çok çeşitli karbohidratları metabolize edebilir ve ihtiyaç duyduğu aminoasitlerin tamamını sentezleyebilir. <sup>(57)</sup> Bu faktörler konak organizmanın savunma mekanizmalarına karşı korunmaya ve oral kavitedeki ekolojik süreci sürdürmesine yardımcı olacak niteliktedirler. Dental çürüklerde etken rol oynayan birincil organizma olmasının <sup>(58)</sup>, her tür çürük lezyonundan sıklıkla izole edilmesinin sebebinin bu olduğu düşünülmektedir. <sup>(59)</sup> Dokuz S. mutans suşunun dünya çapında farklı coğrafi konumlardan alınan örneklerde incelenmesi sonucunda gen içeriği bakımından yoğun heterojenite olduğu <sup>(60)</sup>, dört S. mutans suşunda bakteriyosin (Mutasin) üretimini kodlayan bölgelerdeki amino asit kodlayan alanlarından (ORF) en az birinin, 5 suşta yarısının eksik olduğu tespit edilmiştir. <sup>(61)</sup> Bununla birlikte en çok araştırılan iki suşu olan UA159 ile NN2025'in DNA replikasyonu, rekombinasyonu ve onarımı, karbonhidrat ve protein mekanizmaları; özellikle aminoasit, nükleotid, ve enzim üretimi ve metabolizmaları ile hücre membranı biyogenezi ile ilişkili olan birçok ORF'si tanımlanabilmiştir. <sup>(62)</sup> Oral florada bulunan birçok bakterinin, S. mutans ile rekabet halinde olduğu bilinmektedir. Buna karşın S. mutans'ın kolonize olduğu diş yüzeyinde diğer bakterilere ve konağa karşı immünite sağlayabilmelerinin mümkün olduğu son dönem çalışmalar ile desteklenmiştir. <sup>(63,64)</sup>



**Res.-2:** Streptokokus mutans NN2025 (a) ve UA159'un (b) gen pozisyonu ve dağılımını gösteren dairesel genomik haritası (71,62).

## TARTIŞMA

Bir mikroorganizmanın genomik sekansının bilinmesinin, o genomun boyutu, baz kompozisyonu, tüm gen içeriği, fizyolojisi, metabolizmaları, virülans faktörleri, gen transferleri ve mutasyonları hakkında son derece önemli bilgiler vereceğini bilinmektedir. <sup>(18)</sup> Çürük lezyonlarından alınan mikrofloraların incelendiği çeşitli çalışmalarda farklı genotipik özellikte streptokok türlerinin gösterilmiş olması <sup>(12,17,60,65,66)</sup>, oral florada bulunan mikroorganizmaların genom sekanslarının çıkarılarak karşılaştırmalı olarak incelenmesi gerekliliğini doğurmuştur. <sup>(12,67)</sup> Bu genomlardaki değişken gen dizilimleri ve ORF'lerin tam olarak tespit edilmesi ve görevlerinin tanımlanmasıyla o mikroorganizmaların savunma mekanizmaları, karbonhidrat metabolizması, sekonder metabolit biyosentezi, rekombinasyon, replikasyon ve onarım yetenekleri hakkında detaylı bilgiler elde edilebilir. <sup>(33,57,68,69)</sup> Bir patojen mikroorganizmanın çevresel şartlara uyum sağlamasında, metabolizmaların düzenlenmesinden sorumlu genlerin evrimleşmesi ve türler arasında çapraz gen geçişlerinin olmasıyla ilişkili olduğu düşüncesi gittikçe artmaktadır. <sup>(27,70)</sup> Kromozomal inversiyonlar ve olası mutasyonlar diğer streptokok türlerinde de görülebilir. Maruyama ve ark. *S. mutans* türlerinde gerçekleşen mutasyonlarda rolü olduğu düşünülen kromozal inversiyonların aynen *S. pyogenes* türlerinde de olduğunu göstermişlerdir. <sup>(71)</sup> Bu mutasyonların değişen ortam şartlarına adapte olmada streptokok türlerine avantaj sağladığı bilinmektedir. <sup>(72)</sup> Lemme ve ark yaptıkları çalışmada *S. mutans* türünde daha asidik ortamlarda bile yaşamını sürdürmesine olanak sağlayan Malolaktik fermentasyon geninin (MLF) bulunduğunu ve gen geçişleriyle diğer streptokok türlerince sentezlenebilen L-malat proteini sayesinde çok düşük pH'larda dahi hayatta kalmalarını sağladığını göstermişlerdir. <sup>(73)</sup>

Oral florada bulunan birçok streptokok türü, konak savunma mekanizmalarına ve antibiyotiklere karşı direnç geliştirmek ve diğer bakteriler ile rekabet etmek üzere evrimleşmiştir. <sup>(74)</sup> İlk olarak Kamiya ve ark. tüm *S. mutans* suşlarında diğer bakteriler için üretilen mutasin sentezinde görevli genlerin olduğunu keşfetmesiyle birlikte bu konudaki çalışmalar hız kazanmıştır. <sup>(75)</sup> Hale ve ark. *S. mutans* UA159 türünün nonstreptokokal türler için ayrı bir bakteriyosin (mutasin V) ve streptokokal türler için ise mutasin IV ürettiğini bildirmişlerdir. <sup>(61)</sup> Bununla birlikte tüm streptokok türlerinin bu tür savunma mekanizmalarının olduğundan söz edilemez. <sup>(76)</sup> Zhang ve ark. test ettikleri 11 farklı streptokok türü arasındaki varyasyonu inceledikleri bir çalışmada yüksek seviyede çürüğü bulunan çocuklardan alınan altı tür ile düşük seviyede

çürüğü bulunan çocuklardan alınan beş tür arasında belirgin genotipik fark bulunduğunu, özellikle de karbonhidrat metabolizması ve bakteriyosin üretimi ile ilişkili çeşitli genlerin bu beş türde delesyona uğradığını bildirmişlerdir. <sup>(77)</sup> Bunun nedeni mutasin üretimi ile görevli bölgelerin türler arasında değişkenlikler göstermesi ve kodlamada görevli bazı genlerin tüm türlerde bulunmamasıdır.

Dental dokularda ve ağız içerisindeki bölgelerde izole edilen streptokok türlerinin hepsinin dental plakta, çürük lezyonunda veya tükrükte bulunmadığına veya farklılıklar gösterdiğine dair çalışmalar vardır. <sup>(78)</sup> Streptokokların tüm çürük lezyonlarında bulunduğunu bilinmekle birlikte çürüğün başlangıç ve ilerleyen aşamalarında aktif rol oynayan streptokok türlerinin lezyonun ilerleyişiyle birlikte değiştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. <sup>(79)</sup> Tüm bu genetik özellikler streptokok türlerinin özellikle de *S. mutans*'in ağız içerisinde ve diş çürüklerinde oynadığı baskın rolü de açıklığa kavuşturmuştur.

### **Derlemenin Sonuçları**

Genomik bilimi streptokokal virülansla ve patojenezle, regülasyonla, metabolizmayla ve fizyolojiyle ilişkili genler hakkında yeni bilgiler sağlamıştır. Bu organizmaların gen transferi mekanizmaları ile yeni virülans genlerini kazanarak patojenik potansiyellerini artırmaları önemlidir. Ayrıca bu patojenlerin oral florada kolonize olabilme, insan immün sistemine karşı mekanizmalar geliştirebilme ve diğer bakterilerle olan ilişkileri hakkında bilgi sağlamakta, böylelikle de çürük mikrobiyolojisinin gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu konuda yapılacak çalışmalar bakterilerin patojenez mekanizmalarının çözülmesinde ve olası tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde fayda sağlayacaktır.

### **KAYNAKLAR:**

1. Duncan MJ.; Genomics of Oral Bacteria Critical Reviews in Oral Biology & Medicine. 2003; 14:175-185.
2. Russell RRB. How Has Genomics Altered Our View of Caries Microbiology? Caries Research. 2008; 42:319–327.
3. Kuramitsu HK. Molecular genetic analysis of the virulence of oral bacterial pathogens: an historical perspective. Critical Reviews Oral Biology and Medicine. 2003;14:331–344.
4. Bentley S.; Genomic 'valleys of death'. Nature Review of Microbiology 2008; 260–261.
5. Alves JM, Buck GA. Automated system for gene annotation and metabolic pathway reconstruction using general sequence databases. Chem. Biodivers. 2007; 4:2593-602.
6. Dark MJ. Whole-genome sequencing in bacteriology: state of the art. Infect Drug Resist. 2013; 8:115-123.
7. Duncan MJ. Oral microbiology and genomics. J Periodontology 2005; 38:63-71.
8. Kuboniwa M, Tribble G, Hendrickson E, Amano A, Lamont R. Insights into the virulence of oral biofilms: discoveries from proteomics. Expert Rev Proteomics. 2012; 9:311-323.
9. Perea PEJ. La microbiología oral en la era de la genómica y la proteómica Enferm. Infec. Microbiol. Clin. 2005; 23:113-115.
10. Peterson SN, Snesrud E, Schork NJ, Bretz WA. Dental caries pathogenicity: a genomic and metagenomic perspective. Int Dent J. 2011; 61:11-22.
11. Cornejo OE, Lefebure T, Bitar PD, Lang P, Richards VP. Evolutionary and population genomics of the cavity causing bacteria *Str. mutans*. Mol Biol Evol. 2013; 30:881-893.

12. Zhang L, Foksman B, Drake DR, Srinivasan U, Henderson J, Olson B. Comparative whole-genome analysis of *Streptococcus mutans* isolates within and among individuals of different caries status. *Oral Microbiology Immunology*. 2009; 24:197–203.
13. Ramesh K, Kunjappan S, Ramesh M, Shankar S, Reddy S. Comparative evaluation of predictive value of three caries activity tests-snyder, lactobacillus count and cariostat in mixed dentition children with and without caries. *J Pharm Bioallied Sci*. 2013; 5:63-68.
14. Kouidhi B, Zmantar T, Mahdouani K, Hentati H. Antibiotic resistance and adhesion properties of oral Enterococci associated to dental caries. *BMC Microbiol*. 2011; 29:155-161.
15. Jiang W, Zhang J, Chen H. Pyrosequencing analysis of oral microbiota in children with severe early childhood dental caries. *Curr Microbiol*. 2013; 67:537-542.
16. Forssten SD, Björklund M, Ouwehand AC. *Streptococcus mutans*, Caries and Simulation Models: Review. *Nutrients* 2010; 2:290-298.
17. Wolff D, Frese C, Maier-Kraus T, Krueger T, Wolff B. Bacterial biofilm composition in caries and caries-free subjects. *Caries Res*. 2013; 47:69-77.
18. Ferretti JJ, Ajdic D, McShan WM. Comparative genomics of streptococcal species. *Indian Journal Medical Research*. 2004; 119:1-6.
19. Suzuki N, Nakano Y, Yoshida A, Yamashita Y, Kiyoura Y. Real-Time TaqMan PCR for Quantifying Oral Bacteria during Biofilm Formation. *J Clin Microbiol*. 2004; 42:3827–3830.
20. Park SN, Lim YK, Kook JK. Development of quantitative real-time PCR primers for detecting 42 oral bacterial species. *Arch Microbiol*. 2013; 195:473-482.
21. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res*. 2013; 69:137-143.
22. Jensen A, Kilian M. Delineation of *Streptococcus dysgalactiae*, its subspecies, and its clinical and phylogenetic relationship to *Streptococcus pyogenes*. *J Clin Microbiol*. 2012; 50:113-126.
23. Nyvad B, Crielaard W, Mira A, Takahashi N, Beighton D. Dental caries from a molecular microbiological perspective. *Caries Res*. 2013; 47:89-102.
24. Reichmann P, Nuhn M, Denapaite D, Brückner R, Henrich B, Maurer P, Rieger M, Klages S. Genome of *Streptococcus oralis* strain Uo5. *J Bacteriol*. 2011; 193:2888-2889.
25. Maeda Y, Goldsmith CE, Coulter WA, Mason C, Dooley JS. Comparison of five gene loci (*rnpB*, 16S rRNA, 16S-23S rRNA, *sodA* and *dnaJ*) to aid the molecular identification of viridans-group streptococci and pneumococci. *Br J Biomed Sci*. 2011; 68:190-196.
26. Nakagawa I, Kurokawa K, Yamashita A, Nakata M, Tomiyasu Y. Genome sequence of an M3 strain of *Streptococcus pyogenes* reveals a large-scale genomic rearrangement in invasive strains and new insights into phage evolution. *Genome Res*. 2003; 13:1042-1055.
27. LaSarre B, Federle MJ. Regulation and Consequence of Serine Catabolism in *Streptococcus pyogenes*. *J Bacteriol*. 2011; 193:2002–2012.
28. Port GC, Paluscio E, Caparon MG. Complete Genome Sequence of emm Type 14 *Streptococcus pyogenes* Strain HSC5. *Genome Announc*. 2013; 1:12-13.
29. Ogawa T, Terao Y, Honda-Ogawa M, Hashimoto S, Ikebe K, Maeda Y. MicroRNA fragments derived from *Streptococcus pyogenes* enable activation of neutrophil phagocytosis: in vitro study. *Microbes Infect*. 2013; 15:212-218.
30. Nozawa T, Furukawa N, Aikawa C, Watanabe T, Haobam B, Kurokawa K. CRISPR Inhibition of Prophage Acquisition in *Streptococcus pyogenes*. *PLoS One*.



2011; 6:1-7.

31. Brantl S, Kummer C, Behnke D. Complete nucleotide sequence of plasmid pGB3631, a derivative of the *Streptococcus agalactiae* plasmid pIP501. *Gene*. 1994; 142:155-156.

32. Tettelin H, Massignani V, Cieslewicz M.J, Donati C, Medini D, Ward NL. Genome analysis of multiple pathogenic isolates of *Streptococcus agalactiae*: implications for the microbial pan-genome. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102:13950-13955.

33. Tan CK, Carey AJ, Cui X, Webb RI, Ipe D, Crowley M. Genome-wide mapping of cystitis due to *Streptococcus agalactiae* and *Escherichia coli* in mice identifies a unique bladder transcriptome that signifies pathogen-specific antimicrobial defense against urinary tract infection. *Infect Immun*. 2012; 80:3145-3160.

34. Glaser P, Rusniok C, Buchrieser C. Genome sequence of *Streptococcus agalactiae*, a pathogen causing invasive neonatal disease. *Molecular Microbiology*. 2002; 45:1499–1513.

35. Rodríguez NG, Bellas YPC, Durán MLC. Pyogenic arthritis caused by *Streptococcus agalactiae*: report of four cases and a review of the literature. *Reumatol Clin*. 2010; 6:148–152.

36. Mitchell TJ. The pathogenesis of streptococcal infections: from tooth decay to meningitis. *Nat Rev Microbiol*. 2003; 1:219-230.

37. Sakai F, Talekar SJ, Klugman KP, Vidal JE. Expression of *Streptococcus pneumoniae* Virulence-Related Genes in the Nasopharynx of Healthy Children. *PLoS One*. 2013; 8:1-9.

38. Boost MV, Ko WM, O'Donoghue MM. Penicillin and vancomycin tolerance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Hong Kong Med J*. 2003; 9:415-418.

39. El Attar MM, Zaghoul MZ, El Menouf HS. Role of periodontitis in hospital-acquired pneumonia. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2010; 16:563-569.

40. Terpennin M. Geriatric Oral Health and Pneumonia Risk. *J Aging And Infectious Diseases*. 2005; 40:1807-1810.

41. Zenni MK, Cheatham SH, Thompson JM, Reed GW, Batson AB, Palmer PS. *Streptococcus pneumoniae* colonization in the young child: association with otitis media and resistance to penicillin. *J Pediatr*. 1995; 127:533-537.

42. Siemieniuk RAC, Gregson DB, Gill MJ. The persisting burden of invasive pneumococcal disease in HIV patients: an observational cohort study. *BMC Infect. Dis*. 2011; 11:314-321.

43. Mitchell J. *Streptococcus mitis*: walking the line between commensalism and pathogenesis. *Mol Oral Microbiol*. 2011; 26:89-98.

44. Madhour A, Maurer P, Hakenbeck R. Cell surface proteins in *S. pneumoniae*, *S. mitis* and *S. oralis*. *Iran J Microbiol*. 2011; 3:58-67.

45. Alkhatib B, Schoch PE, Cunha BA. Viridans streptococcal (*Streptococcus mitis*) biosynthetic aortic prosthetic valve endocarditis (PVE) complicated by complete heart block and paravalvular abscess. *Heart Lung*. 2012; 41:610-612.

46. Camelo-Castillo A, Benítez-Páez A, Belda-Ferre P, Cabrera-Rubio R. *Streptococcus dentisani* sp. nov. a new member of the Mitis group. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2013; 4:1-7.

47. Dinesh MD, Uma MS, Anjali VM. Inhibitory Properties of Aqueous Extracts of Selected Indigenous Medicinal Plants Against Dental Caries Causing *Streptococcus*

- mutans and *Streptococcus mitis*. *African Journal of Basic & Applied Sciences*. 2013; 5:8-11.
48. Xu P, Alves JM, Kitten T, Brown A, Chen Z, Ozaki LS. Genome of the Opportunistic Pathogen *Streptococcus sanguinis*. *Jour of Bacteriology*. 2007; 189:3166–3175.
49. Turner LS, Das S, Kanamoto T, Munro CL, Kitten T. Development of genetic tools for in vivo virulence analysis of *Streptococcus sanguinis*, *Microbiology* 2009; 155:2573-2582;
50. Xu P, Ge X, Chen L, Wang X, Dou Y, Xu JZ. Genome-wide essential gene identification in *Streptococcus sanguinis*. *Sci Rep*. 2011; 1:125-145.
51. Ge X, Xu P. Genome-wide gene deletions in *Streptococcus sanguinis* by high throughput PCR. *J Vis Exp*. 2012; 23:4356-4360.
52. Li Y, Pan Y, Qi F, Caufield PW. Identification of *Streptococcus sanguinis* with a PCR-Generated Species-Specific DNA Probe. *J Clin Microbiol*. 2003; 41:3481–3486.
53. Kreth J, Zhang Y, Herzberg MC. Streptococcal Antagonism in Oral Biofilms: *Streptococcus sanguinis* and *Streptococcus gordonii* Interference with *Streptococcus mutans*. *Journal of Bacteriology*. 2008; 190:4632–4640.
54. Caufield PW, Dasanayake AP, Li Y, Pan Y, Hsu J, Hardin JM. Natural History of *Streptococcus sanguinis* in the Oral Cavity of Infants: Evidence for a Discrete Window of Infectivity. *J Infection And Immunity*. 2000; 68:4018–4023.
55. Yoo SY, Kim PS, Hwang HK, Lim SH, Kim KW, Choe SJ. Identification of non-mutans streptococci organisms in dental plaques recovering on mitis-salivarius bacitracin agar medium. *Microbiol*. 2005; 43:204-208.
56. Wen ZT, Burne RA. Functional Genomics Approach to Identifying Genes Required for Biofilm Development by *Streptococcus Mutans*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2002; 1196–1203.
57. Ajdic D, Pham VT. Global transcriptional analysis of *Streptococcus mutans* sugar transporters using microarrays. *Journal of Bacteriology*. 2007; 189:5049–5059.
58. Saksena D, Caufield PW, Li Y, Brown S, Song J, Norman R.; Genetic Classification of Severe Early Childhood Caries by Use of Subtracted DNA Fragments from *Streptococcus mutans*, *Journal of Clinical Microbiology*. 2008; 2:2868–2873.
59. Kuramitsu HK, Wang BY. The whole is greater than the sum of its parts: dental plaque bacterial interactions can affect the virulence properties of cariogenic *Streptococcus mutans*. *Am J Dent*. 2011;24:153-154.
60. Song L, Wang W, Conrads G, Rheinberg A, Sztajer H, Michael Reck M. Genetic variability of mutans streptococci revealed by wide whole-genome sequencing. *BMC Genomics* 2013; 14:430-454.
61. Hale J.D.F, Ting Y.T, Ralph W.J, Tagg J.R, Heng N.C.K.; Bacteriocin (Mutacin) Production by *Streptococcus mutans* Genome Sequence Reference Strain UA159: Elucidation of the Antimicrobial Repertoire by Genetic Dissection *Applied and Environmental Microbiology*, 2005; 7613-7617.
62. Ajdic D, McShan WM, McLaughlin RE, Savic G, Chang J, Carson MB. Genome sequence of *Streptococcus mutans* UA159, a cariogenic dental pathogen, *Proceedings of National Academy of Sciences of USA*. 2002; 99:14434-14439.
63. Lemos JA, Burne RA. A model of efficiency: stress tolerance by *Streptococcus*

mutans. *Microbiology*. 2008; 154:3247-3255.

64. Chattoraj P, Banerjee A, Biswas S, Biswas I. ClpP of *Streptococcus mutans* Differentially Regulates Expression of Genomic Islands, Mutacin Production, and Antibiotic Tolerance *Journal of Bacteriology*, 2010; 205:1312–1323.

65. Alam S, Brailsford SR, Adams S, Allison C, Sheehy E, Zoiopoulos L. Genotypic Heterogeneity of *Streptococcus oralis* and Distinct Aciduric Subpopulations in Human Dental Plaque. *Appl. Environ. Microbiol.* 2000; 66:3330-3336.

66. Cheon K, Moser SA, Wiener HW, Whiddon J. Characteristics of *Streptococcus mutans* genotypes and dental caries in children. *Eur J Oral Sci.* 2013; 121:148-155.

67. Marri PR, Hao W, Golding GB. Gene Gain and Gene Loss in *Streptococcus*: Is It Driven by Habitat? *Molecular Biology and Evolution*. 2006; 23:2379-2391.

68. Burne RA, Zeng L, Ahn SJ, Palmer SR, Liu Y, Lefebure T. Progress dissecting the oral microbiome in caries and health. *Adv Dent Res.* 2012; 24:77-80.

69. Lefebure T, Stanhope MJ. Evolution of the core and pan-genome of *Streptococcus*: positive selection, recombination, and genome composition. *Genome Biol.* 2007; 8:71-80.

70. Kuramitsu HK, He X, Luks R, Anderson MH, Shi W. Interspecies Interactions within Oral Microbial Communities. *Microbiol and Molecular Biology Reviews.* 2007; 71:653–670.

71. Maruyama F, Kobata M, Kurokawa K, Nishida K, Sakurai A, Nakano K. Comparative genomic analyses of *Streptococcus mutans* provide insights into chromosomal shuffling and species-specific content. *BMC Genomics.* 2009; 10:358-368.

72. Stevens KE, Sebert ME. Frequent beneficial mutations during single-colony serial transfer of *Streptococcus pneumoniae*. *PLoS Genet.* 2011; 7:1-11.

73. Lemme A, Gröbe L, Reck M, Tomasch J, Wagner-Döbler I. Subpopulation-specific transcriptome analysis of competence-stimulating-peptide-induced *Streptococcus mutans*. *J Bacteriol.* 2011; 193:1863-1877.

74. Nitsche-Schmitz DP, Chhatwal GS. Host-pathogen interactions in streptococcal immune sequelae. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013; 368:155-171.

75. Kamiya RU, Hofling JF, Goncalves RB. Frequency and expression of mutacin biosynthesis genes in isolates of *Streptococcus mutans* with different mutacin-producing phenotypes. *Journal of Medical Microbiology.* 2008; 57:626–635.

76. Nguyen T, Zhang Z, Huang IH, Wu C, Merritt J. Genes involved in the repression of mutacin I production in *Streptococcus mutans*. *Microbiology.* 2009;155:551-556.

77. Zhang J, Tong HC, Dong XZ, Yue L, Gao XJ. Development of an identification method for *Streptococcus oligofermentans*: a new species of oral streptococci with molecular markers. *Chinese Journal of Stomatology.* 2007; 42:712-715.

78. Chhour KL, Nadkarni MA, Byun R, Martin FE, Jacques NA. Molecular analysis of microbial diversity in advanced caries. *Journal of Clinical Microbiology.* 2005; 43:843-849.

79. Tanzer JM, Livingston J, Thompson AM. The microbiology of primary dental caries in humans. *J Dent Educ.* 2001; 65:1028-1037.