

# 肠炎沙门氏菌中侵袭相关毒力基因研究进展

侯悦<sup>1,2</sup>, 刘洁<sup>2\*</sup>

(1. 内蒙古科技大学包头医学院公共卫生学院, 包头 014040; 2. 北京市朝阳区疾病预防控制中心, 北京 100021)

**摘要:** 沙门氏菌为食源性疾病常见病原体, 据其引起疾病的不同症状可分为伤寒沙门氏菌和非伤寒沙门氏菌, 前者主要引起人全身或局部器官的侵袭性感染, 后者多致胃肠道疾病。但近年来研究表明部分非伤寒沙门氏菌也具较强侵袭力, 肠炎沙门氏菌则是引起侵袭性感染的重要沙门氏菌血清型, 其侵入吞噬细胞和非吞噬细胞的能力是引起感染的关键步骤, 众多毒力基因编码侵袭蛋白参与该过程, 大部分研究集中于鞭毛基因及SPI-1上的毒力基因如 *inv*、*sip*、*hil* 等, 此外仍有许多功能尚未明确的基因如 *yhbC* 有待探索。研究大多集中于单个基因致病机制, 但致病过程往往由众多毒力基因协调配合, 尚未准确掌握其生物特性及致病机制。本文阐述了近年来肠炎沙门氏菌与侵袭相关的毒力基因, 期望为肠炎沙门氏菌侵袭性感染的致病机制提供新的研究思路, 为其预防、早期诊断及治疗提供有力证据。

**关键词:** 肠炎沙门氏菌; 侵袭性感染; 毒力基因

## Research progress of invasion-related virulence genes in *Salmonella enteritidis*

HOU Yue<sup>1,2</sup>, LIU Jie<sup>2\*</sup>

(1. School of Public Health, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014040, China; 2. Beijing Chaoyang District Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100021, China)

**ABSTRACT:** *Salmonella* is a common foodborne pathogen. According to the different symptoms of the disease, *Salmonella* can be divided into *Salmonella typhi* and non-typhoid *Salmonella*. The former mainly causes systemic infection and local organ infection, and the latter mostly causes gastrointestinal diseases. However, recent studies have shown that some non-typhoid *Salmonella* have also strong invasion ability. *Salmonella enteritidis* is an important *Salmonella* serotype that causes invasive infections. Its ability to invade phagocytes and non-phagocytes is a key step in causing infection. Many virulence genes encode invasion proteins involve in this process. Most research focuses on flagellar genes and virulence genes on SPI-1 such as *inv*, *sip*, *hil*, etc. In addition, there are still many genes whose functions are not yet clear, such as *yhbC*. Most studies explore the pathogenic mechanism of a single gene, but the pathogenic process is often coordinated by many virulence genes, and its biological characteristics and pathogenic mechanism have not been accurately grasped. This paper elaborated the virulence genes related to invasion of *Salmonella enteritidis* in recent years in order to provide new research ideas for the pathogenic mechanism of invasive infection of *Salmonella enteritidis* and strong evidence for its prevention, early diagnosis and treatment.

基金项目: 国家自然科学基金项目(82002206)

Fund: Supported by the National Natural Science Foundation of China (82002206)

\*通信作者: 刘洁, 博士, 副主任技师, 主要研究方向为病原微生物毒力因子和致病机制。E-mail: jieliu82@126.com

\*Corresponding author: LIU Jie, Ph.D, Associate Chief Technician, Beijing Chaoyang District Center for Disease Control and Prevention, No.23, Huaweili, Chaoyang District, Beijing 100021, China. E-mail: jieliu82@126.com

**KEY WORDS:** *Salmonella enteritidis*; invasive infection; virulence genes

## 0 引言

沙门氏菌属肠杆菌科人兽共患革兰氏阴性菌,是食源性疾病的常见病原体。沙门氏菌血清学分型多达 2500 余种,以鼠伤寒沙门氏菌和肠炎沙门氏菌为优势血清型。肠炎沙门氏菌常引起肠道内疾病,表现为急性发热、腹痛、腹泻、恶心、呕吐等症状,一般无需抗生素治疗,但近年来,肠道外感染的报道不断增加,如皮肤及皮下组织的化脓性炎症<sup>[1]</sup>、心内膜炎<sup>[2]</sup>、关节炎<sup>[3]</sup>、败血症、脑膜炎<sup>[4]</sup>及尿路感染等。这些侵袭性感染与其侵袭力和胞内不断复制的特殊能力相关。在其致病过程中依赖多种毒力因子协同发挥作用,如吞噬细胞是人体抵御病原体入侵的重要防线,通过氧依赖/非氧依赖途径参与杀菌作用,而许多病原体已进化出逃避吞噬细胞杀伤并在胞内存活的机制。肠炎沙门氏菌有 2 种方式进入巨噬细胞:被巨噬细胞吞噬和主动侵入巨噬细胞,研究发现其 III 型分泌系统可激活 caspase-1,介导 IL-1 的成熟与分泌并诱导巨噬细胞程序性凋亡<sup>[5]</sup>。此外不同毒力因子致病能力各异,如一例关于肠炎沙门氏菌致病的报道中指出,该致病株有 3 个独特的毒力基因 *pef*、*spv* 及 *rck*。*pef* 与其粘附和生物膜形成有关,*spv* 与侵袭力相关,*rck* 可增强对宿主免疫反应的抵抗力<sup>[1]</sup>。认识这些毒力因子对于了解肠炎沙门氏菌的致病机制和制定控制策略必不可少。

位于沙门氏菌毒力岛(*salmonella* pathogenicity island, SPI)、质粒(pSTV)及整合子等可移动遗传元件上的毒力基因是主要遗传决定因素,参与沙门氏菌对宿主细胞的粘附、侵袭及不同菌株间的毒力与抗性<sup>[6]</sup>的传播。其中,沙门氏菌毒力岛在其致病过程中扮演重要角色,在沙门氏菌中已发现 17 个 SPI, SPI-1、SPI-2、SPI-3、SPI-4、SPI-5 存在于所有肠炎沙门氏菌。SPI-1 和 SPI-2 编码 2 个不同的 III 型分泌系统(type III secretion/translocation system, T3SS)。肠炎沙门氏菌进入肠道后附着于肠上皮细胞和 M 细胞, SPI-1 表达 T3SS-1,部分蛋白以通道的形式充当“分子注射器”,连接细菌细胞质与宿主细胞膜,随后将 20 余种效应蛋白“注射”至肠上皮细胞中,这些效应蛋白的一种功能是使宿主细胞表面褶皱化,利于肠炎沙门氏菌进入宿主细胞,又与宿主细胞膜结合形成囊泡结构(SCV)以提供复制环境。在 SCV 中肠炎沙门氏菌 SPI-2 表达 T3SS-2,这些效应蛋白的分泌是致全身感染的关键。SCV 利于肠炎沙门氏菌在巨噬细胞和肠上皮细胞中的生存与繁殖。在肠炎沙门氏菌穿过肠上皮细胞后,进入派尔集合淋巴结(Peyer 结),这些 Peyer 结作为抗原呈递细胞呈递抗原,后通过网状内皮系统到达肝脏和脾脏进入血流。到达黏膜下层后被巨噬细

胞吞噬,并通过在肠系膜淋巴结中积累的血流迅速传播,最终传播到脾脏<sup>[7]</sup>。SPI-3 的功能研究集中在肠道定植和胞内存活; SPI-4 与致肠道疾病相关; SPI-5 常与 SPI-1 或 SPI-2 基因协同调控。为了探究 SPIs 对肠炎沙门氏菌致病力的影响, KARASOVA 等<sup>[8]</sup>依次构建肠炎沙门氏菌 5 个 SPIs 突变体接种于 Balb/C 小鼠的口腔中,结果表明, SPI-1、SPI-3、SPI-4 和 SPI-5 突变体毒力与野生型菌株相同,肠炎沙门氏菌致病力主要取决于 SPI-2。在另外一项 SPIs 对日龄鸡致病力研究中, RYCHLIK 等<sup>[9]</sup>提出 SPI-1 和 SPI-2 是肠炎沙门氏菌致病力的关键。

除上述分泌系统外,还存在许多毒力因子参与肠炎沙门氏菌的粘附<sup>[10]</sup>、侵袭、免疫逃逸、抗生素耐药性、营养摄取<sup>[11]</sup>等过程,如菌毛<sup>[12]</sup>、脂多糖<sup>[13]</sup>、肠毒素等。侵入吞噬细胞和非吞噬细胞是引起肠炎沙门氏菌侵袭性感染的关键步骤,是通过其侵袭基因编码的侵袭蛋白实现的,目前关于肠炎沙门氏菌侵袭相关毒力基因的研究集中在 SPI-1,如 *inv*、*sip*、*hil* 等基因研究较多,鞭毛作为一种重要的毒力因子在侵袭过程中也起着至关重要的作用,另外还有一些功能尚待明确的毒力因子如 *yhbC* 有待探索。现将肠炎沙门氏菌与侵袭力相关的毒力基因作一综述,以期肠炎沙门氏菌侵袭性感染的致病机制提供新的研究思路,为其预防、早期诊断及治疗提供有力证据。

## 1 侵袭相关毒力基因

### 1.1 *inv*

*inv* 位于 SPI-1 上,最早由 GALÁN 等<sup>[14]</sup>提出,通过体外转录/翻译分析发现了编码 54k Da 蛋白的 *invA*; 编码 64k Da 蛋白的 *invB*; 编码 47k Da 蛋白的 *invC*; 编码 30k Da 蛋白的 *invD*。*invA*、*invB* 和 *invC* 按顺序排列,处于同一转录单元内,而 *invD* 位于该基因簇下游一个独立的转录单元中。GALÁN 等<sup>[14]</sup>通过构建 *inv* 突变体对该基因的毒力进行了探究,发现 *inv* 位点是沙门氏菌侵袭上皮细胞所必需的,*invA* 突变体对 Henle-407 细胞的侵袭力比野生株低 100 倍,而粘附力不受影响。目前已发现至少 15 个 *inv* 基因,其中 *invA* 参与细菌侵入宿主并启动感染,从而影响沙门氏菌致病力。*invA* 仅存在于沙门氏菌中,常作为诊断金标准<sup>[15]</sup>。*invB* 编码一种 *sopE* 的分子伴侣,通过与其氨基末端相互作用而调节 *sopE* 的分泌<sup>[16]</sup>。*invC* 编码 ATP 酶,为分泌过程提供能量,参与 TSST-1 效应蛋白的分泌及向宿主细胞的移动<sup>[17]</sup>。*invE* 蛋白调控效应蛋白的分泌过程。*invF* 蛋白与 AraC 家族成员具有同源性,参与效应蛋白的表达,*invG* 属 PulD 蛋白家族<sup>[18]</sup>。*invH* 蛋白起定位作用,并作为一种针状通道介导沙门氏菌效应蛋白

分泌至宿主细胞中<sup>[19-20]</sup>。invI 蛋白是形成“分子注射器”及效应蛋白分泌的必要成分, invJ 在回肠定植中起了关键作用<sup>[21]</sup>。invR 是一种参与应激的 sRNA, 其稳定性依赖于 Hfp 蛋白, 与 OmpD 的调控有关<sup>[22]</sup>。

## 1.2 sip

位于 SPI-1 上的 sip 操纵子包含 sipA、sipB、sipC、sipD 和 spiE 5 个基因。sipA 是一种效应蛋白, 分泌到宿主细胞后可诱导宿主细胞的肌动蛋白聚合, 使细胞膜内陷, 利于细菌进入细胞。sipA 蛋白可诱导宿主细胞肌动蛋白重排并促进肠道上皮细胞内化细菌<sup>[23]</sup>。SHATILA 等<sup>[24]</sup>将 sipA 作为靶点, 运用 SELEX 技术开发高亲和力和适配体, 产生的适配体 Apt17 减少了两株肠炎沙门氏菌对 Caco-2 的粘附和侵袭。sipB、sipC 与 sipD 构成转运组分。sipB 不仅可以与 F-肌动蛋白结合, 也可通过激活或诱导自噬和线粒体破坏, 或通过结合促凋亡酶 caspase-1 而诱导凋亡巨噬细胞, 从而导致 IL-1 $\beta$  活性形式的释放<sup>[25-26]</sup>。sipC 调节肌动蛋白动力学, 使肠炎沙门氏菌效应物易位, 还可与多种成分相互作用, 介导沙门氏菌侵袭, 在非吞噬细胞侵袭中起着重要的作用<sup>[27]</sup>。有研究报道, 针尖蛋白 sipD 抗体能抑制肠炎沙门氏菌侵袭, 是阻断肠炎沙门氏菌致病力的重要靶点<sup>[28]</sup>。sipE 作为伴侣蛋白与 sipB 的稳定性有关<sup>[29]</sup>。

## 1.3 sop

sop 蛋白通过 III 型分泌系统转运, 多与宿主细胞膜动力学改变相关。sopA 作为效应蛋白被分泌到宿主细胞中, 表现出 E3 泛素连接酶活性, 优先将宿主蛋白 UbcH5a、UbcH5c 和 UbcH7 作为 E2s, 在引发肠道炎症的过程中发挥关键作用<sup>[30]</sup>。sopB 基因位于 SPI-5, 在肠炎沙门氏菌中广泛存在且高度保守, 该蛋白具有肌醇磷酸酶活性, 分泌后首先作用于细胞膜, 通过激活鸟苷酸交换因子(GEF)间接激活 Rho GTP 酶, 进一步活化肌动蛋白核调节因子 Arp2/3 复合物, 诱导肌动蛋白重建, 促进细菌进入宿主细胞。SopB 在感染过程中参与了多种细胞反应, 如 Cdc42、PLC 和 Akt 在质膜上的激活和氯化物分泌反应的调节等<sup>[31]</sup>。sopD 促进宿主侵袭部位膜裂变, 在 sopD-GFP 结合物聚集到入侵部位的过程中又需 sopB 的磷酸肌醇磷酸酶活性<sup>[32]</sup>。sopE 基因位于前噬菌体上, sopE2 与其相似, 是鸟嘌呤交换核苷酸因子, 激活 Rho GTP 酶 Rac1 和 Cdc42, 触发肌动蛋白细胞骨架广泛重排, 导致明显的膜皱褶, 促进细菌内化<sup>[33-34]</sup>。sopD 或 sopA 还参与入侵后的某些过程, 如液泡发育<sup>[35]</sup>。

## 1.4 hil

转录激活因子 hilA 由 SPI-1 上 hilA 编码, 是下游基因转录及上皮细胞侵袭所必需<sup>[36]</sup>。hilA 是 OmpR/ToxR 转录因子的家族成员, 作为一种调节蛋白, hilA 的表达受环境

条件的影响, 之后协同调节 SPI-1 基因以响应环境刺激<sup>[37]</sup>。invF 是 AraC/XylS 家族转录调节因子, sicA 为 TTSS 伴侣, hilA 与 invF、sicA 的启动子结合激活下游基因如 prg、org、inv 和 spa 转录, 启动多顺反子编码 T3SS-1 的结构蛋白和效应蛋白<sup>[38]</sup>。ADDWEBI 等<sup>[39]</sup>通过构建 hilA:Tn5 突变体, 发现口服接种后的日龄鸡的盲肠、肝脏和脾脏中的 hilA 突变体和野生株肠炎沙门氏菌间存在显著差异。BOHEZ 等<sup>[40]</sup>研究了肠炎沙门氏菌 hilA 突变体对小鸡长期定植和传播的影响, 发现该突变体虽不能完全防止肠炎沙门氏菌在小鸡中的传播, 但与野生株相比, 其在粪便中存留时间以及在盲肠和脏器的定植被显著抑制。hilA 的表达受一系列复杂的调控系统的调控, 包括 hilC/sirC/sprA、hilD、sirA/barA、envZ/ompR、PhoR/PhoB、PhoP/PhoQ、fliZ、RcsCDB<sup>[41-42]</sup>等。其中 hilC 和 hilD 编码 araC 样转录激活因子, 与 hilA 启动子上游基因结合激活 hilA 转录。3 种同源蛋白 hilC、hilD 和 rtsA 中, hilC 和 rtsA 的表达水平较低, 无法独立激活 hilA, 而是协助 hilD 介导转录<sup>[43-44]</sup>。hilE 是 hilA 重要的负调节因子, 通过与 hilD 相互作用对 hilA 进行调节, 有研究表明 hilE 的过表达可抑制 hilA 的转录及侵袭性表型, 而 hilE 又受到 sef21 菌毛反应调节蛋白 fimYZ 表达调控<sup>[45]</sup>。鞭毛蛋白 fliZ 也对 hilD 有调控作用<sup>[46-47]</sup>, 另外 fur、dam 也是调节的关键因子。

## 1.5 sptp

酪氨酸磷酸酶(SptP)是在 SPI-1 上编码的一种 T3SS 效应蛋白, 参与肠炎沙门氏菌的侵袭和胞内复制。该蛋白的 N 端结构域作为 Cdc42 和 Rac1 的 GTP 酶激活蛋白, 介导宿主细胞肌动蛋白细胞骨架的改变, C 端结构域抑制丝裂原活化蛋白激酶和细胞外信号调节激酶信号。此外, SptP 还抑制 IL-8 的产生, 从而抑制宿主的炎症反应<sup>[48-49]</sup>。sptp 突变株与野生株相比毒力减弱, 在人上皮 Caco-2BBE 和小鼠巨噬细胞 RAW264.7 中定植减少。在小鼠感染模型中, SptP 可抑制肥大细胞脱颗粒, 阻止中性粒细胞的募集<sup>[27,50]</sup>。

## 1.6 SEN1005

差异区域(ROD)9, 也称为 SPI-19, 该区域在都柏林沙门氏菌、韦太夫登沙门氏菌、阿贡那沙门氏菌和鸡沙门氏菌为完整的区域, 而肠炎沙门氏菌中缺少一个约 24 kb 的片段。肠炎沙门氏菌 ROD9 可能编码 16 个开放阅读框<sup>[51]</sup>。DAS 等<sup>[52]</sup>就 SEN1005 基因的毒力进行了探究。发现该基因参与了细菌对非吞噬细胞和巨噬细胞的侵袭。通过构建 SEN1005 突变株发现某些侵袭相关基因、鞭毛基因、趋化基因等的表达出现了变化, 如: 运动蛋白 fliG 和 fliN, motA 和 motB 以及趋化蛋白 cheY 和 cheZ 等的下调。SEN1005 突变株表现为运动能力、侵袭能力减弱, 对上皮细胞和巨噬细胞的非侵入性和蛋白质转运活性受损, 小鼠体内急性炎症反应减弱。

## 1.7 *spv*

肠炎沙门氏菌质粒与其毒力息息相关,一般认为毒力质粒不参与沙门氏菌在肠道内的初始定植。在绝大多数能够引起全身感染的非伤寒沙门氏菌血清型中存在 50~90 kb 大小的质粒 *spv*。*spv* 基因含 5 个开放阅读框,与肠炎沙门氏菌侵袭力相关,参与肠炎沙门氏菌更深部位的定植<sup>[53]</sup>。*spvR* 位于 *spvABCD* 上游,编码 *spvR*,属 LysR/metR 家族的正向转录调节因子。当细菌进入巨噬细胞后,*spvR* 与 *rpoS* 一起开始诱导 *spvABCD* 操纵子的表达并调控自身表达。*spvA* 可抵消 *spvR* 的正向调节,抑制 *spvABCD* 的表达。*spvB* 基因作为毒力质粒的标记,是该基因座毒力效应的关键,与沙门氏菌致病性密切相关<sup>[54]</sup>。*spvC* 为亲水性蛋白,可提高肠炎沙门氏菌在宿主细胞中的生长速度,并影响与宿主免疫系统的相互作用。

## 1.8 *lon* 和 *cpxR*

*lon* 参与多种调控机制,如细胞分裂、囊泡形成、孢子产生及细胞生长,*lon* 突变体通过下调 *hilC* 和 *hilD*,负调控 SPI 上侵袭相关基因的表达。缺失株还表现为宿主细胞中复制能力及致全身感染的能力减弱。*cpxR* 与外膜应激反应系统相关,参与调控肠炎沙门氏菌的粘附与侵袭<sup>[55-56]</sup>。

## 1.9 *yhbC*

目前,*yhbC* 的功能尚不明确,相关研究较少。CHANG 等<sup>[57]</sup>通过构建转座子构建突变体文库,鉴定出一种新型肠炎沙门氏菌突变体。*yhbC* 突变体与野生株相比,在生长 10 h 显示出明显的生长滞后,此外,该突变体对 HeLa 细胞的侵袭能力显著降低,细胞内细菌数量仅达到亲本菌株的 1%,在鸡巨噬细胞系 HD11 中的数量也减少。这可能是由于菌株生长缓慢为宿主提供了清除机会<sup>[57]</sup>。

## 1.10 鞭毛相关毒力基因

鞭毛是沙门氏菌的运动器官,也是介导细菌附着和侵袭的重要毒力因子。沙门氏菌鞭毛由基体、钩状体及丝状体 3 部分构成。鞭毛抗原具有丰富的多态性,根据菌体和鞭毛抗原特性,至少存在 2500 多种血清型。沙门氏菌大多数血清型可变换菌毛抗原的表达,这一过程称相位变化(phase variation),这种机制与细菌躲避宿主免疫系统攻击有关。与鞭毛结构和功能相关的蛋白多达 50 余种,编码这些蛋白的基因集中在染色体上 4 个区域,第 1 区基因以 *flg* 命名,第 2 区以 *flh* 命名,该区还包含了运动相关基因 *mot*,第 3 区以 *fli* 命名,第 4 区为 II 相鞭毛蛋白相关的基因。常以 *fliC* 和 *fliB* 分别表示 I 相和 II 相鞭毛蛋白编码基因。操纵子 *fliBA* 包含 3 个基因 *fliB*,*fliA* 和 *hin*,*hin* 为 DNA 转化酶,通过控制 *fliB*、*fliA* 和 *fliC* 的表达来调节相位变化<sup>[58]</sup>。

肠炎沙门氏菌只表达 *fliC* 基因,编码 I 相鞭毛蛋白。鞭毛是介导细菌附着和侵袭的重要毒力蛋白,鞭毛介导的运

动也被认为是肠炎沙门氏菌的毒力决定因素,但鞭毛和鞭毛介导的运动之间的相关性以及它们如何参与肠炎沙门氏菌的发病尚不清楚。为了研究这一点,BARBOSA 等<sup>[59]</sup>构建了非运动性但有鞭毛(*SEΔmotB*)和非运动性和无鞭毛(*SEΔfliC*)突变株,来评估鞭毛和鞭毛介导的运动对鸡肠道定植和全身侵袭的作用。研究结果表明,鞭毛及其所介导的运动在肠炎沙门氏菌感染前期起着关键的作用,感染前期 TLR5 识别肠炎沙门氏菌鞭毛蛋白激活促炎反应将细菌限制在肠道,防止引起全身感染,但野生株和 *SEΔmotB* 在脾脏中的定植数量均高于 *SEΔfliC*,推测鞭毛的存在利于肠炎沙门氏菌建立全身感染。野生型菌株在感染的早期可诱导严重的肝脏病变,*SEΔfliC* 株在感染早期仅产生轻度肝损害,*SEΔmotB* 诱导回肠和盲肠粘膜炎症浸润,这可能是因为瘫痪的鞭毛与体外侵袭性显著降低有关,但仍然能够通过 TLR5 激活促炎反应。另外鞭毛在细菌生物膜形成中具有重要作用。

## 2 结束语

综上所述,目前对肠炎沙门氏菌侵袭相关毒力基因的研究集中在 SPI-1 和鞭毛基因,研究多以细胞或鼠等哺乳动物为模型对单个基因致病机制进行探索,但致病过程往往由众多毒力基因协调配合,再加上肠炎沙门氏菌调控机制复杂,尚未准确掌握其生物特性及致病机制。随着肠炎沙门氏菌耐药性不断增强,耐药谱变宽,侵袭性感染发病率和死亡率呈上升趋势,由于侵袭性感染具有发病隐匿、临床表现不明显、病死率高等特点,给临床治疗和合理用药带来了极大挑战<sup>[60]</sup>,早期、准确的诊断对严重感染的及时救治意义重大。通过侵袭相关毒力基因的携带情况寻找特异的分子诊断标志物可为早期诊断提供依据,为可能发生的侵袭相关疾病提供预警<sup>[61]</sup>。另外,目前对肠炎沙门氏菌致侵袭性感染机制研究尚不透彻,对相关基因的进一步探索可为机理阐明提供基础数据,对目前耐药现象开发出新的抗沙门氏菌靶标。

但是目前对于侵袭性肠炎沙门氏菌的全基因组测序、分子诊断、药物开发研究较为薄弱。近年来基因工程技术、高通量测序技术飞速发展侵袭性相关毒力基因研究提供了新的视角<sup>[62]</sup>,通过全基因组序列分析,可以以基因组数据的整体信息和遗传变异位点为基础,深入探究其侵袭机制、进化演变规律和鉴定新的毒力因子等,为侵袭性感染的预防、早期诊断及治疗提供有力证据。

## 参考文献

- [1] ALFOUZAN W, BULACH D, IZUMIYA H, et al. Carbuncle due to *Salmonella enteritidis*: A novel presentation [J]. Gut Pathog, 2017, 9(1): 51-55.

- [2] SUNDBOM P, SUUTARI AM, ABDULHADI K, *et al.* *Salmonella enteritidis* causing myocarditis in a previously healthy 22-year-old male [J]. *Oxford Med Case Rep*, 2018, (12): 447–451.
- [3] GHAFFAR A, HUSSAIN MH, MOHAN R. Prosthetic knee joint infection due to *Salmonella* species: A case report [J]. *Cureus*, 2020, 12(6): e8519.
- [4] IKEJIRI K, SUZUKI K, ITO A, *et al.* Invasive *Salmonella enteritidis* infection complicated by bacterial meningitis and vertebral osteomyelitis shortly after influenza A infection in an immunocompetent young adult [J]. *J Infect Chemother*, 2020, 26(2): 269–273.
- [5] GUO Y, GU D, HUANG T, *et al.* Essential role of *Salmonella enteritidis* DNA adenine methylase in modulating inflammasome activation [J]. *BMC Microbiol*, 2020, 20(1): 226.
- [6] RAO S, LINKE L, DOSTER E, *et al.* Genomic diversity of class I integrons from antimicrobial resistant strains of *Salmonella typhimurium* isolated from livestock, poultry and humans [J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0243477.
- [7] ANDESFAH E, INDRAWATI A, MAYASARI NLP, *et al.* Detection of *Salmonella* pathogenicity island and *Salmonella* plasmid virulence genes in *Salmonella Enteritidis* originated from layer and broiler farms in Java Island [J]. *J Anim Vet Adv*, 2019, 6(3): 384–393.
- [8] KARASOVA D, SEBKOVÁ A, HAVLICKOVÁ H, *et al.* Influence of 5 major *Salmonella* pathogenicity islands on NK cell depletion in mice infected with *Salmonella enterica* serovar *Enteritidis* [J]. *Bio Med Cent*, 2010, 10(1): 75.
- [9] RYCHLIK I, KARASOVA D, SEBKOVÁ A, *et al.* Virulence potential of five major pathogenicity islands (SPI-1 to SPI-5) of *Salmonella enterica* serovar *Enteritidis* for chickens [J]. *BMC Microbiol*, 2009, 9(1): 268.
- [10] CHEN J, WANG Y. Genetic determinants of *Salmonella enterica* critical for attachment and biofilm formation [J]. *Int J Food Microbiol*, 2020, 320: 108524.
- [11] KHAJANCHI BK, XU J, GRIM CJ, *et al.* Global transcriptomic analyses of *Salmonella enterica* in iron-depleted and iron-rich growth conditions [J]. *BMC Genomics*, 2019, 20(1): 490.
- [12] QUAN G, XIA P, ZHAO J, *et al.* Fimbriae and related receptors for *Salmonella enteritidis* [J]. *Microb Pathogenesis*, 2019, 126: 357–362.
- [13] CHEN Y, JIE K, LI B, *et al.* Immunization with outer membrane vesicles derived from major outer membrane protein-deficient *Salmonella typhimurium* mutants for cross protection against *Salmonella enteritidis* and avian pathogenic *Escherichia coli* O78 infection in chickens [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 588952.
- [14] GALÁN JE, CURTISS R. Cloning and molecular characterization of genes whose products allow *Salmonella typhimurium* to penetrate tissue culture cells [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(16): 6383–6387.
- [15] BESHIRU A, IGBINOSA IH, IGBINOSA EO. Prevalence of antimicrobial resistance and virulence gene elements of *Salmonella* serovars from ready-to-eat (RTE) shrimps [J]. *Front Microbiol*, 2019, (10): 1613.
- [16] EHRBAR K, FRIEBEL A, MILLER SI, *et al.* Role of the *Salmonella* pathogenicity island 1 (SPI-1) protein invB in type III secretion of SopE and SopE2, two *Salmonella* effector proteins encoded outside of SPI-1 [J]. *J Bacteriol*, 2003, 185(23): 6950–6967.
- [17] BERNAL I, RÖRMERMANN J, FLACHT L, *et al.* Structural analysis of ligand-bound states of the *Salmonella* type III secretion system ATPase invC [J]. *Protein Sci*, 2019, 28(10): 1888–1901.
- [18] ROMERO-GONZÁLEZ LE, PÉREZ-MORALES D, CORTÉS-AVALOS D, *et al.* The *Salmonella typhimurium* invF-SicA complex is necessary for the transcription of *sopB* in the absence of the repressor H-NS [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240617.
- [19] MAJEWSKI DD, OKON M, HEINKEL F, *et al.* Characterization of the pilotin-secretin complex from the *Salmonella enterica* type III secretion system using hybrid structural methods [J]. *Structure*, 2021, 29(2): 125–138.
- [20] HU J, WORRALL LJ, VUCKOVIC M, *et al.* T3S injectisome needle complex structures in four distinct states reveal the basis of membrane coupling and assembly [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(11): 2010–2019.
- [21] GONG H, VU GP, BAI Y, *et al.* Differential expression of *Salmonella* type III secretion system factors *invJ*, *prgJ*, *sipC*, *sipD*, *sopA* and *sopB* in cultures and in mice [J]. *Microbiology (Reading)*, 2010, 156: 116–127.
- [22] WANG H, HUANG M, ZENG X, *et al.* Resistance profiles of *Salmonella* isolates exposed to stresses and the expression of small non-coding RNAs [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 130.
- [23] CHEN B, MENG X, NI J, *et al.* Positive regulation of type III secretion effectors and virulence by *ryhB* paralogs in *Salmonella enterica* serovar *enteritidis* [J]. *Vet Res*, 2021, 52(1): 44.
- [24] SHATILA F, YALÇIN HT, ÖZYURT C, *et al.* Single-stranded DNA (ssDNA) aptamer targeting *sipA* protein inhibits *Salmonella Enteritidis* invasion of intestinal epithelial cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, (148): 518–524.
- [25] CANESTRARI MJ, SERRANO B, BARTOLI J, *et al.* Deciphering the specific interaction between the acyl carrier protein *iacP* and the T3SS-major hydrophobic translocator *sipB* from *Salmonella* [J]. *FEBS Lett*, 2020, 594(2): 251–265.
- [26] CHEN S, LIAO C, ZHANG C, *et al.* Roles of the *crp* and *sipB* genes of *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* in protective efficacy and immune responses to vaccination in mice [J]. *Can J Vet Res*, 2018, 82(2): 102–105.
- [27] ZHANG Y, GU T, CHEN Y, *et al.* Screening and identification of *sipC*-interacting proteins in *Salmonella enteritidis* using *gal4* yeast two-hybrid system in duck [J]. *Peer J*, 2019, 7: e7663.
- [28] MCSHAN AC, ANBANANDAM A, PATNAIK S, *et al.* Characterization of the binding of hydroxyindole, indoleacetic acid, and morpholinooaniline to the *Salmonella* type III secretion system proteins *sipD* and *sipB* [J]. *Chem Med Chem*, 2016, 11(9): 963–971.
- [29] HERMANT D, MÉNARD R, ARRICAU N, *et al.* Functional conservation of the *Salmonella* and *Shigella* effectors of entry into epithelial cells [J]. *Mol Microbiol*, 1995, 17(4): 781–789.
- [30] FISKIN E, BHOGARAJU S, HERHAUS L, *et al.* Structural basis for the recognition and degradation of host TRIM proteins by *Salmonella* effector

- sopA [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14004.
- [31] VALENZUELA C, GIL M, URRUTIA ÍM, *et al.* SopB-and sifA-dependent shaping of the *Salmonella*-containing vacuole proteome in the social amoeba *Dictyostelium discoideum* [J]. *Cell Microbiol*, 2021, 23(1): e13263.
- [32] BAKOWSKI MA, CIRULIS JT, BROWN NF, *et al.* SopD acts cooperatively with sopB during *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* invasion [J]. *Cell Microbiol*, 2007, 9(12): 2839–2855.
- [33] TASSINARI E, BAWN M, THILLIEZ G, *et al.* Whole-genome epidemiology links phage-mediated acquisition of a virulence gene to the clonal expansion of a pandemic *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* clone [J]. *Microb Genom*, 2020, 6(11): 456.
- [34] RÖDER J, HENSEL M. Presence of sopE and mode of infection result in increased *Salmonella*-containing vacuole damage and cytosolic release during host cell infection by *Salmonella enterica* [J]. *Cell Microbiol*, 2020, 22(5): e13155.
- [35] ROSSIGNOL A, ROCHE SM, VIRLOGEUX-PAYANT I, *et al.* Deciphering why *Salmonella Gallinarum* is less invasive *in vitro* than *Salmonella Enteritidis* [J]. *Vet Res*, 2014, 45(1): 81.
- [36] NARM KE, KALAFATIS M, SLAUCH JM. HilD, hilC, and rtsA form homodimers and heterodimers to regulate expression of the *Salmonella* pathogenicity island I type III secretion system [J]. *J Bacteriol*, 2020, 202(9): 12–20.
- [37] PALMER AD, SLAUCH JM. Envelope stress and regulation of the *Salmonella* pathogenicity island I type III secretion system [J]. *J Bacteriol*, 2020, 202(17). DOI: 10.1128/JB.00272–20.
- [38] ZHANG ZJ, PEDICORD VA, PENG T, *et al.* Site-specific acylation of a bacterial virulence regulator attenuates infection [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(1): 95–103.
- [39] ADDWEBI TM, CALL DR, SHAH DH. Contribution of *Salmonella Enteritidis* virulence factors to intestinal colonization and systemic dissemination in 1-day-old chickens [J]. *Poultry Sci*, 2014, 93(4): 871–88.
- [40] BOHEZ L, DEWULF J, DUCATELLE R, *et al.* The effect of oral administration of a homologous hilA mutant strain on the long-term colonization and transmission of *Salmonella Enteritidis* in broiler chickens [J]. *Vaccine*, 2008, 26(3): 372–378.
- [41] AD, KIM K, SLAUCH JM. PhoP-mediated repression of the SPI1 type 3 secretion system in *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* [J]. *J Bacteriol*, 2019, 201(16). DOI: 10.1128/JB.00264–19.
- [42] PÉREZ-MORALES D, BANDA MM, CHAU NYE, *et al.* The transcriptional regulator srrB is involved in a molecular switch controlling virulence lifestyles of *Salmonella* [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(7): e1006497.
- [43] HUNG CC, EADE CR, BETTEKEN MI, *et al.* *Salmonella* invasion is controlled through the secondary structure of the hilD transcript [J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(4): e1007700.
- [44] KIM K, GOLUBEVA YA, VANDERPOOL CK, *et al.* Oxygen-dependent regulation of SPI1 type three secretion system by small RNAs in *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* [J]. *Mol Microbiol*, 2019, 111(3): 570–587.
- [45] GRENZ JR, COTT CHUBIZ JE, THAPRAWAT P, *et al.* HilE regulates hilD by blocking DNA binding in *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* [J]. *J Bacteriol*, 2018, 200(8). DOI: 10.1128/JB.00750–17.
- [46] KIM K, PALMER AD, VANDERPOOL CK, *et al.* The small RNA pinT contributes to phoP-mediated regulation of the *Salmonella* pathogenicity island I type III secretion system in *Salmonella enterica* serovar *typhimurium* [J]. *J Bacteriol*, 2019, 201(19). DOI: 10.1128/JB.00312–19.
- [47] LÓPEZ-GARRIDO J, CASADESÚS J. Crosstalk between virulence loci: regulation of *Salmonella enterica* pathogenicity island I (SPI-1) by products of the std fimbrial operon [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30499.
- [48] PAN P, ZOU F, HE C, *et al.* Characterization and protective efficacy of a sptP mutant of *Salmonella Paratyphi A* [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2020, 8(4): 774–781.
- [49] JOHNSON R, BYRNE A, BERGER CN, *et al.* The type III secretion system effector sptP of *Salmonella enterica* serovar *typhi* [J]. *J Bacteriol*, 2017, 199(4). DOI: 10.1128/JB.00647–16.
- [50] LIN Z, TANG P, JIAO Y, *et al.* Immunogenicity and protective efficacy of a *Salmonella Enteritidis* sptP mutant as a live attenuated vaccine candidate [J]. *Bmc Vet Res*, 2017, 13(1): 194.
- [51] TROXELL B. A type 6 secretion system (T6SS) encoded gene within *Salmonella enterica* serovar *Enteritidis* contributes to virulence [J]. *Virulence*, 2018, 9(1): 585–587.
- [52] DAS S, RAY S, RYAN D, *et al.* Identification of a novel gene in ROD9 island of *Salmonella Enteritidis* involved in the alteration of virulence-associated genes expression [J]. *Virulence*, 2018, 9(1): 348–362.
- [53] PASSARIS I, CAMBRÉ A, GOVERS SK, *et al.* Bimodal expression of the *Salmonella typhimurium* spv operon [J]. *Genetics*, 2018, 210(2): 621–635.
- [54] SUN L, YANG S, DENG Q, *et al.* *Salmonella* effector spvB disrupts intestinal epithelial barrier integrity for bacterial translocation [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 606541.
- [55] KIRTHIKA P, SENEVIRATHNE A, JAWALAGATTI V, *et al.* Deletion of the lon gene augments expression of *Salmonella* pathogenicity island (SPI)-I and metal ion uptake genes leading to the accumulation of bactericidal hydroxyl radicals and host pro-inflammatory cytokine-mediated rapid intracellular clearance [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(6): 1695–1712.
- [56] SHETTY D, ABRAHANTE JE, CHEKABAB SM, *et al.* Role of cpxR in biofilm development: Expression of key fimbrial, O-antigen and virulence operons of *Salmonella enteritidis* [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5146.
- [57] CHANG J, PANG E, HE H, *et al.* Identification of novel attenuated *Salmonella Enteritidis* mutants [J]. *Fems Immunol Med Mic*, 2008, 53(1): 26–34.
- [58] ARRIETA-GISASOLA A, ATXAERANDIO-LANDA A, GARRIDO V, *et al.* Genotyping study of *Salmonella* 4,[5],12:i:-monophasic variant of serovar *typhimurium* and characterization of the second-phase flagellar deletion by whole genome sequencing [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(12): 2049.

- [59] BARBOSA FO, FREITAS NETO OC, BATISTA DFA, *et al.* Contribution of flagella and motility to gut colonisation and pathogenicity of *Salmonella Enteritidis* in the chicken [J]. *Braz J Microbiol*, 2017, 48(4): 754–759.
- [60] PULFORD CV, PEREZ-SEPULVEDA BM, CANALS R, *et al.* Stepwise evolution of *Salmonella typhimurium* ST313 causing bloodstream infection in Africa [J]. *Nat Microbiol*, 2020, 6(3): 327–338.
- [61] PANZENHAGEN PHN, CABRAL CC, SUFFYS PN, *et al.* Comparative genome analysis and characterization of the *Salmonella typhimurium* strain CCRJ\_26 isolated from swine carcasses using whole-genome sequencing approach [J]. *Lett Appl Microbiol*, 2018, 66(4): 352–359.
- [62] CROUSE A, SCHRAMM C, EMOND-RHEAULT JG, *et al.* Combining whole-genome wequencing and multimodel phenotyping to identify genetic predictors of *Salmonella* virulence [J]. *mSphere*, 2020, 5(3). DOI: 10.1128/mSphere.00293–20.

(责任编辑: 张晓寒)

### 作者简介



侯 悦, 硕士研究生, 主要研究方向为病原微生物。

E-mail: 772617246@qq.com



刘 洁, 博士, 副主任技师, 主要研究方向为病原微生物毒力因子和致病机制。

E-mail: jieliu82@126.com