

Salmonella Patojenite Adaları

Salmonella Pathogenicity Islands

Belgin SIRIKEN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Samsun.
Ondokuz Mayıs University Faculty of Veterinary, Department of Food Hygiene and Technology, Samsun, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 23.08.2012 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 06.09.2012

ÖZET

Salmonella türleri fakültatif hücre içi yerleşim gösteren patojen bakterilerdir. Makrofajlara, dendritik ve epitelial hücrelere invazyon yapabilmekte ve bütün *Salmonella* türleri patojen olarak kabul edilmektedir. İnvazyondan, hücre içinde canlılığını sürdürebilmesinden ve ekstraintestinal yayılımdan sorumlu olan virülans faktörlerini kodlayan genler *Salmonella* patojenite adaları (SPA) içinde yer alır. SPA'nın horizontal gen transferi ile kazanılmış olduğu düşünülmektedir. Bazı patojenite adaları *Salmonella* cinsi içinde korunmuş olarak bulunurken, bazıları belirli serotipler için özgüdür. SPA'nın varlığı ve özelliklerine göre *Salmonella* serotipleri arasında konak hücreye adaptasyon, virülans faktörleri ve oluşturdıkları enfeksiyonların şiddeti açısından farklılıklar bulunmaktadır. *Salmonella* virülans gen kümeleri 12 patojenite adası içinde yerleşim göstermektedir. Enfeksiyonun intestinal fazını kapsayan virülans genleri SPA-1 ve SPA-2'de yer almakta; hücre içinde sağkalım, fimbriyal ekspresyon, çoklu antibiyotik direnci, magnezyum ve demir alımı ve sistemik enfeksiyon oluşumu için gerekli olan virülans faktörlerini kodlayan genler diğer SPA içinde bulunmaktadır. SPA dışında, alternatif sigma faktör σ^S (RpoS) regülatörü ile adaptif aside tolerans yanıtı (ATY) da *Salmonella* serotiplerinin diğer önemli virülans faktörleridir. *Salmonella* türlerinin virülan suşlarında bulunan RpoS ile ATY, enfeksiyonun intestinal fazı sırasında, mide asiditesi, safra tuzu, yetersiz oksijen, besin yetersizliği, antimikrobiyal peptidler, mukus ve doğal mikrobiyotanın varlığı gibi olumsuz çevresel koşullar altında canlılığını sürdürebilmesini ve aynı zamanda etkenin fagozom veya fagolizom gibi olumsuz koşullarda varlıklarını sürdürmesini sağlamaktadır. Bu derleme yazıda, *Salmonella* serotiplerinin virülans faktörlerini belirleyen önemli patojenite adaları ve virülans genlerinin regülasyonunda etkili bazı faktörler ile ilgili bilgiler özetlenmiştir.

Anahtar sözcükler: *Salmonella*; patojenite adası; sigma faktörü; adaptif aside tolerans yanıtı.

ABSTRACT

Salmonella species are facultative intracellular pathogenic bacteria. They can invade macrophages, dendritic and epithelial cells. The responsible virulence genes for invasion, survival, and extraintestinal spread are located in *Salmonella* pathogenicity islands (SPIs). SPIs are thought to be acquired by horizontal gene transfer. Some of the SPIs are conserved throughout the *Salmonella* genus, and some of them are specific for certain serovars. There are differences between *Salmonella* serotypes in terms of adaptation to host cell, virulence factors and the resulting infection according to SPA presence and characteristics. The most important *Salmonella* virulence gene clusters are located in 12 pathogenicity islands. Virulence genes that are involved in the intestinal phase of infection are located in SPI-1 and SPI-2 and the remaining SPIs are required for intracellular survival, fimbrial expression, magnesium and iron uptake, multiple antibiotic resistance and the development of systemic infections. In addition SPIs, Sigma σ^5 (RpoS) factors and adaptive acid tolerance response (ATR) are the other two important virulence factors. RpoS and ATR found in virulent *Salmonella* strains help the bacteria to survive under inappropriate conditions such as gastric acidity, bile salts, inadequate oxygen concentration, lack of nutrients, antimicrobial peptides, mucus and natural microbiota and also to live in phagosomes or phagolysosomes. This review article summarizes the data related to pathogenicity islands in *Salmonella* serotypes and some factors which play role in the regulation of virulence genes.

Key words: *Salmonella*; pathogenicity island; sigma factor; adaptive acid tolerance response.

GİRİŞ

Enterobacteriaceae ailesi, *Salmonella* cinsinde yer alan bakteriler, *Salmonella enterica* (6 alt tür) ve *Salmonella bongori* (22 alt tür) olmak üzere iki tür içinde toplanmışlardır¹. *Salmonella* türleri, tifo ve paratifo gibi enfeksiyonların yanı sıra bakteriyemi ve sepsisemi oluşturabilmekte; hafif ya da orta şiddette gıda zehirlenmelerine neden olmaktadır². İnsanlarda izlenen salmonellozlarda etken olarak en sık *S. enterica subsp enterica* içinde yer alan *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* ve *S. Newport* serotipleri saptanmaktadır³.

Salmonella serotiplerinin konağa adaptasyonu, hücre içinde çoğalması, sağkalımı ve ekstraintestinal yayılımında çeşitli genler rol oynamakta ve bu genler aynı zamanda bakterinin virülans düzeyini de belirlemektedir⁴. Bilindiği gibi, patojen bakterilerin kromozomlarında "patojenite ile ilişkili adacıklar" adı verilen bölgede bulunan genler, bakterinin virülansını belirleyen çeşitli ürünleri kodlamaktadır⁵. Sadece patojen türlerde bulunan bu genomik bölgeler, horizontal gen transferi ile patojen olmayan türlere nakledildiğinde transfer olduğu bakteriye de kompleks virülans faktörleri kazandırmaktadır. Patojenite adaları çoğunlukla integrallar, transpozonlar ve insersiyon sekans (IS) elementleri veya bu elementlerin bir kısmı gibi hareketli faktörleri kodlayan kriptik veya fonksiyonel genleri taşırlar. *Salmonella* genomu üzerinde bulunan patojenite adacıkları ise "*Salmonella* patojenite adaları" olarak adlandırılır⁴. Bu derleme yazıda, *Salmonella* serotiplerinin virülansında rol oynayan önemli patojenite adaları ile virülans genlerinin regülasyonunda etkin olan bazı faktörler özetlenmektedir.

SALMONELLA PATOJENİTE ADALARI

Salmonella patojenite adaları (SPA), çoğunlukla kromozom üzerinde bulunan 10-200 kilobaz (kb)'lık oldukça büyük genomik bölgeler olup, virülans faktörlerini kodlayan çok

sayıda gen içermektedir^{4,6}. Virülans faktörleri, bakterinin organizmaya adezyonu, kolonizasyonu, invazyonu, immün sistemden kaçışı ve toksin üretimi gibi özellikleri sağlayan ürünleri kapsamaktadır. Bu adacıklar sayesinde *Salmonella* türleri makrofajlar, dendritik ve epitelyal hücreleri enfekte edebilmektedir⁷⁻⁹. SPA'nın varlığı veya yokluğu *Salmonella* serotipleri arasında farklılıklar gösterir. Bazı patojenite adaları *Salmonella* cinsi içinde korunmuş olarak bulunurken, bazıları belirli serotipler için özgüldür; bu nedenle konakçı adaptasyonu, patojenite ve oluşturulan enfeksiyonun şiddeti açısından serotipler arasında farklılıklar bulunmaktadır^{4,6,7,10}. Bugüne kadar birçok virülan *Salmonella* tipinde tanımlanan en önemli gen kümeleri 12 SPA içinde yer almaktadır^{4,11} (Tablo I).

Salmonella Patojenite Adası-1 (SPA-1)

SPA-1, 43 kb'lık segmente sahip olup, diğer patojenik bakterilerden horizontal gen transferi ile de geçebilmektedir. SPA-1, fagositoz yapmayan hücrelerin invazyonundan sorumlu 31 geni içerir; aynı zamanda kompleks Tip III sekresyon sistemi (TTSS) için gerekli proteinleri kodlar. Bu proteinler TTSS sistemi içinde bulunan *invA*, *invB*, *invC*, *invF*, *invG*, *hilA*, *sipA*, *sipC*, *sipD*, *spar*, *orgA*, *sopB* ve *sopE* genleri tarafından kodlanmaktadır. TTSS'nin dış membran proteini olan *invG*, protein sekresyonu ve bakterinin hücre içine alımında kritik rol oynar. *InvA* bir iç membran proteini olup, polipeptidlerin dışarı atılma-

Tablo I. Salmonella Patojenite Adaları

Patojenite adası	Bulunduğu tür/alt tür/serotip/serovar	Büyüklik (kb)	G + C içeriği (%)	Fonksiyon
SPA-1	<i>Salmonella enterica</i> ve <i>Salmonella bongori</i>	43	47	TTSS, invazyon, demir alımı
SPA-2	<i>S. enterica</i>	40	44.6	TTSS, invazyon, sistemik enfeksiyon
SPA-3	<i>S. enterica</i> ve <i>S. bongori</i>	17	39.8-49.3	Magnezyum alımı, makrofaj içinde sağkalım
SPA-4	<i>S. enterica</i> ve <i>S. bongori</i>	27	37-54	Makrofaj içinde sağkalım
SPA-5	<i>S. enterica</i> ve <i>S. bongori</i>	7.6	43.6	Enteropatojenisite
SPA-6	<i>S. enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serotipleri	59	51.5	Fimbriya
SPA-7	Typhi, Dublin, Paratyphi serovarları	133	49.7	Vi antijeni
SPA-8	Typhi serotipi	6.8	38.1	?
SPA-9	<i>S. enterica</i> ve <i>S. bongori</i>	16.3	56.7	TOSS ve RTX- benzeri toksin
SPA-10	Typhi ve Enteritis serotipleri	32.8	46.6	<i>S. enteritidis</i> fimbriya (<i>Sef</i>)
SGL-1	Typhimurium (DT104), Paratyphi ve Agona serovarları	43	48.4	Antibiyotik direnci
HPI	<i>S. enterica</i> alt tür IIIa, IIIb, IV	?	?	Demir alımına yüksek afinite, sepsisemi

SPA: Salmonella patojenite adası; TTSS: Tip III sekresyon sistemi; TOSS: Tip I sekresyon sistemi; SGL: *Salmonella genomic island*; HPI: *High pathogenity island*.

sını sağlayan kanalların şekillenmesini sağlar. InvH ve HilD aksesuar proteinler olup, bakterinin adezyonunda rol oynar. TTSS tarafından salgılanan iki protein alt grubu vardır. Bunlardan birinci grupta TTSS'ye polipeptid sekresyonunu sağlayan proteinler (Invj ve SpaO) yer alırken, ikinci grupta konakçı iskelet sisteminde değişiklik yaparak bakterinin alınmasını sağlayan proteinler (SipB ve SipC) bulunur. SPA-1 ürünü olan Inv/Spa proteini makrofaj apoptozundan sorumlu iken; SipA aktin bağlayıcı bir proteindir. SopE ise GTP-bağlayıcı proteinleri aktive etmektedir. SPA-1'de yerleşim gösteren *hilA* da, transripsiyonu düzenleyen proteinleri kodlamaktadır. Yapılan moleküler çalışmalar SPA-1'in, *Salmonella* enfeksiyonlarının enterik ateş (sistemik) veya yangılı ishallerin görüldüğü intestinal faz için önemli olduğunu göstermektedir^{4,7,12}.

Salmonella Patojenite Adası-2 (SPA-2)

SPA-2, 40 kb büyüklüğünde olup, 32 geni kodlamaktadır. Bu genlerin çoğu konak hücre içinde bakteri üremesi sırasında eksprese edilir. Örneğin bunlardan biri olan *spiC* gen ürünleri, *Salmonella* içeren fagozomların lizozomla birleşmesini engellemektedir. Bu genin ekspresyonu sistemik enfeksiyon oluşumu için önemlidir ve bakterinin makrofaj içinde çoğalmasını kontrol eder^{4,7,13}.

Salmonella Patojenite Adası-3 (SPA-3)

SPA-3, 17 kb büyüklüğündedir ve 10 gene sahiptir. Bu adacık *S. enterica* serovar Typhi ve Typhimurium ile *S. bongori*'de bulunur. SPA-3 tarafından kodlanan temel virülans faktörü, yüksek afiniteli magnezyum transport sistemi (MgtS)'dir. Sitoplazmik membranda yerleşim gösteren MgtS, *Salmonella* türlerinin gerek hücre içinde gerekse makrofajların içinde canlı kalabilmesi için gereklidir. MgtS, *mgtC* geni tarafından kodlanmakta ve Mg^{2+} naklini sağlamaktadır. Bu nedenle mutant serotipler MgtC eksikliği nedeniyle intrasellüler olarak çoğalamazlar^{4,14}.

Salmonella Patojenite Adası-4 (SPA-4)

SPA-4, 27 kb büyüklüğünde olup, tRNA'ya bitişik yerleşim göstermektedir. Bu adacık 18 genden oluşur ve Tip I sekresyon sistemi (TOSS)'ni kodlayan genleri içerdiği düşünülmektedir. SPA-4, sitotoksin sekresyonunda rol alır ve hücreyi apoptoza götürür. Bu genlerin kodladığı proteinler etkenin makrofaj içinde canlı kalmasını sağlar^{8,15,16}.

Salmonella Patojenite Adası-5 (SPA-5)

Büyüklüğü 7.6 kb olan SPA-5 bölgesi 6 geni kodlamaktadır. SPA-5'in, SPA-1 ve SPA-2 tarafından kodlanan TTSS için gerekli efektör proteinlerin (SopB, SigD, PipB, vb) üretiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. SPA-5 daha ziyade Sop proteinlerini kodlayan genlerle karakterizedir. Örneğin TTSS'nin efektör bir proteini olan SopB bir inositol fosfataz olup, diyareye neden olan sıvı sekresyonunu tetikler. Bu nedenle SPA-5'in enterik enfeksiyonların patogeneizinden sorumlu olduğu düşünülmektedir^{4,15,17}.

Salmonella Patojenite Adası-6 (SPA-6)

SPA-6, 59 kb'lık bir bölgedir ve hem Typhi hem de Typhimurium serovarlarında bulunmaktadır. Bu adacık *Salmonella* kromozomal adacığı (SCI) olarak da bilinir ve fimbri-

yayı kodlayan *saf* geni, invazini kodlayan *pagN* geni ve fonksiyonu bilinmeyen birçok gen kümesini içerir. Yapılan çalışmalarda, serovar Typhimurium'daki SCI lokusu yok edildiğinde, etkenin neden olduğu sistemik enfeksiyonların patogeneğinde bir değişiklik olmamakla birlikte, hücre kültüründe invazyonun gerçekleşmediği görülmüştür^{18,19}.

Salmonella Patojenite Adası-7 (SPA-7)

Majör patojenite adası (MPI) olarak da bilinen SPA-7, 133 kb'lık en büyük *Salmonella* adacığdır. SPA-7, serovar Typhi, Dublin ve Paratyphi C için özgül olup, diğer *S. enterica* serotiplerinde bulunmaz. Bu bölge aynı zamanda *S. enterica* serovar Typhi için MPI olarak da adlandırılır. Bu adacık tarafından kodlanan en önemli virülans faktörü Vi antijeni- dir. Vi antijeni kapsüler ekzopolisakkarit yapısında olup, tifo sırasında ateşin yükselmesi- ne neden olmaktadır. Bir diğer virülans faktörü, *pil* gen kümesi tarafından kodlanan tip IVB pilusudur. SPA-7'de ayrıca *sopE* geni de bulunur. *sopE* geni *sopE* fajını aktive eder ve bu fajın diğer izolatlarla transferini sağlar. *sopE* fajını da kodlayan SPI-7'nin genetik orga- nizasyonu oldukça kompleksir. Bu lokus horizontal kazanılmış farklı elementlerden oluş-makta ve *pil*, *tra* ve *sam* genlerinin varlığı, SPA-7'nin bir konjugatif plazmid veya konju- gatif transpozondan köken aldığını düşündürmektedir^{4,18,20,21}.

Salmonella Patojenite Adası-8 (SPA-8)

SPA-8, 6.8 kb büyüklüğündedir ve pheV tRNA'nın yakınında yer alır. Bu adacık sero- var Typhi için özgül olmakla birlikte, Saroj ve arkadaşları²², bu genin serovar Typhi dışın- da serovar Cholerasis ve Paratyphi A'da da bulunduğunu bildirmişlerdir. SPA-8'de yer alan virülans faktörleri, bakteriyosin genleri tarafından sentezlenen bakteriyosinlerdir; an- cak bu genlerin fonksiyonları henüz açıklık kazanmamıştır^{4,18,20}.

Salmonella Patojenite Adası-9 (SPA-9)

SPA-9, yaklaşık 16 kb büyüklüğünde bir bölge olup, serovar Typhi kromozomundaki lizojenik bakteriyofaja bitişik olarak bulunur. SPA-9, TOSS ve RTX (repeats-in-toxin) ben- zeri toksini kodlayan genleri içermektedir^{4,18,20}.

Salmonella Patojenite Adası-10 (SPI-10)

SPA-10, 32.8 kb büyüklüğündedir ve tRNA leuX'de yerleşim göstermektedir. SPA- 10'da ayrıca kriptik bakteriyofaj da yer almaktadır. Bu lokus, serovar Typhi, Paratyphi A, Enteritidis, Dublin ve Gallinarum'da bulunmaktadır. SPA-10, virülans faktörü olarak, ko- nak hücre yüzeyine tutunmayı sağlayan *sef* fimbriya proteinlerini kodlar^{18,20,22}.

Salmonella Genomik Adası-1 (Salmonella Genomic Island; SGI-1)

SGI-1, çoklu direnç integronları içeren mobilize bir yapı olup, *Salmonella enterica* kö- kenlidir. Bir başka deyişle, çoklu antibiyotik direnç genlerini taşıyan gen kümelerini içe- rir. SGI-1, 43 kDa'luk bir lokus olup, kromozomal *thdf* ve *int2* genleri arasında bulunur. Bu genomik ada *Salmonella* Typhimurium DT104, Paratyphi, Agona, Cerro, Derby, Dus- seldorf, Emek, Haifa, Infantis, Kingston, Meleagridis, Newport, Typhimurium ve Virchow gibi pek çok *S. enterica* serotipinde bulunmaktadır. Bunlar arasında tıbbi önemi büyük

olan *S.Typhimurium* DT104 suşu, dünyanın birçok bölgesindeki besin zehirlenmesi salgınlarından sorumludur. SGI-1 içeren suşların çoklu antibiyotik direnci (tetrasiklin, ampicilin, kloramfenikol, streptomisin ve sulfonamid direnci) gösterdiği saptanmıştır^{18,23,24}.

Yüksek Patojenite Adası (*High pathogenicity island*; HPI)

Yüksek patojenite adası, demir alımı için ihtiyaç duyulan siderofor biyosentezi için gerekli genleri içerir ve *S.enterica*'da bulunur²⁵. HPI'ya sahip olan suşlar demir eksikliği olan ortamlarda demir şelatörü sentezlemektedirler. Bu adacık ilk kez *Yersinia* türlerinde saptanmıştır ve birçok *Enterobacteriaceae* üyesinde yer almaktadır¹⁸.

TİP III SEKRESYON SİSTEMİ (TTSS)

"Moleküler enjektör" olarak da adlandırılan TTSS, temasa bağlı sekresyon veya konak hücreye virülans proteinlerin aktarımından sorumludur. TTSS, 20'den fazla proteinden oluşmuş kompleks bir yapı olup, bu proteinlerin organizasyonu enjektör (iğne kısmı, dış halka, boyun ve iç halka) yapısına benzemektedir. Bu sistem *Salmonella* dışında *Shigella* ve *Escherichia coli*'de de bulunur. TTSS'den sorumlu olan genler *Salmonella*'da kromozomal yerleşim göstermektedir. *Salmonella enterica* serotipleri SPA-1 ve SPA-2 tarafından kodlanan en az iki tip TTSS'ye sahiptirler. Bunlardan SPA-1 tarafından kodlanan sistem, intestinal enfeksiyonun başlatılmasından, SPA-2 tarafından kodlanan sistem ise sistemik enfeksiyonun oluşmasından sorumludur^{19,23,26}.

VİRÜLANS GENLERİNİN REGÜLASYONU

Salmonella türlerinin başarılı bir enfeksiyona neden olabilmesi için, mide asiditesi, safra tuzu, oksijen kısıtlaması, besin yetersizliği, antimikrobiyal peptidlerin varlığı, mukus ve bağırsak içindeki doğal mikroflora gibi olumsuz çevre koşullarında canlı kalabilmesi gerekir. *Salmonella*'lar gerek invazyon gerekse makrofaj içinde çoğalmaları sırasında lizozomal enzimler, hidrojen peroksit, reaktif oksijen radikalleri, iNOS ve savunma sisteminin diğer elemanları gibi birçok olumsuz koşul ile karşılaşmaktadır. Bu nedenle bakterinin, enfeksiyon oluşturabilmesi için bir dizi gen ekspresyonuna gereksinimi vardır. Invazyon ile ilişkili genler, 37°C'de, nötral pH'da, yüksek ozmolaritede ve üremenin geç döneminde maksimum düzeyde eksprese edilir ve SPA-1 tarafından kodlanan HilA (hyper-invasi-ve locus) proteinleri tarafından regüle edilir. Virülan *Salmonella* suşları, fagozom veya fagolizozomlardaki olumsuz koşullara karşı varlıklarını "alternatif sigma faktörü" ve "adaptif aside tolerans yanıtı" ile sürdürmektedirler. Bu nedenle bu iki özellik bakterinin önemli virülans faktörlerindendir^{6,8,18,27}.

Alternatif Sigma Faktör σ^S (RpoS) Regülatörü

RpoS, *Salmonella* türlerinin en önemli virülans faktörlerinden olup, besin yokluğu veya kısıtlaması ile pH ve sıcaklık değişimleri gibi stres faktörlerine maruz kaldığı zaman, bakterinin bu olumsuz koşullara dayanmasını ve canlı kalmasını sağlamaktadır²⁸. Bu amaçla bakteri, durağan ve çoğalma fazında pek çok gen eksprese eder. Örneğin RpoS, *Salmonella* serovar Typhimurium'un derin organ bölgelerinde çoğalabilmesini kontrol eden *spvRABCD* plazmid genlerinin ekspresyonundan sorumludur. Bu genlerden *spvB*,

makrofaj içinde bakterinin canlı kalmasını sağlayabilmek amacıyla ADP-ribozil-transferazı üretir²⁹. Bu faktör ayrıca, Peyer plaklarında kolonizasyon için gerekli olan kromozomal genlerin fonksiyonlarını da düzenler³⁰.

Adaptif Aside Tolerans Yanıtı

Normalde nötral pH'da yaşamaya alışkın olan *Salmonella* türleri, su birikintileri, mide asidi ve kolon gibi asidik çevre koşullarına da maruz kalabilirler. Aside tolerans yanıtı, özellikle bakterinin mideden gastrointestinal faza geçişi sırasında veya asidik fagozomal (pH: 5-6) çevre şartları içinde yaşamını sürdürebilmesi ve çoğalması için oldukça önemlidir. Fagozom, bakteriyi yok etmek için lizozom dışında, hidrojen peroksit, süperoksit ve diğer antimikrobiyal etkili proteinleri salgılayan, çeşitli metabolik aktiviteler sonucu fagolizozomun pH'sı 3-4'e kadar iner. Normalde bakteri, orta düzeyde asidik ortama (pH: 5) maruz kaldığında yanıt olarak bir dizi (~50 adet) gen ekspresyonu yapmaktadır. Bu genlerin ürünleri sayesinde bakteri daha asidik ortama (pH~3) adapte olur ve canlılığını sürdürür. RpoS, PhoP/Q, OmpR ve Fur gibi genel regülatör proteinler bu olaylar sırasında önemli rol oynarlar^{16,31,32}. Aside toleranslı türlerin daha yüksek patojeniteye sahip olması nedeniyle aside tolerans yanıtı önemli virülans faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tindall BJ, Grimont PA, Garrity GM, Euzéby JP. Nomenclature and taxonomy of the genus *Salmonella*. Int J Syst Evol Microbiol 2005; 55(Pt1): 521-4.
2. Majowicz SE, Musto J, Scallan E, et al. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. Clin Infect Dis 2010; 50(6): 882-9.
3. World Health Organization. Global Salmonella Surveillance Database 2011. Erişim: http://www.who.int/gfn/general/documnts/GSS_STRATEGICPLAN2006_10.pdf
4. Hensel M. Evolution of pathogenicity islands of *Salmonella enterica*. Int J Med Biol 2004; 291(2-3): 95-102.
5. Schmidt H, Hensel M. Pathogenicity islands in bacterial pathogenesis. Clin Microbiol Rev 2004; 17(1): 14-56.
6. Ibarra JA, Steele-Mortimer O. *Salmonella*--the ultimate insider. *Salmonella* virulence factors that modulate intracellular survival. Cell Microbiol 2009; 11(11): 1579-86.
7. Hall RM. *Salmonella* genomic islands and antibiotic resistance in *Salmonella enterica*. Future Microbiol 2010; 5(10): 1525-38.
8. Kaur J, Jain SK. Role of antigens and virulence factors of *Salmonella enterica* serovar Typhi in its pathogenesis. Microbiol Res 2012; 167(4): 199-210.
9. Bueno SM, Riquelme S, Riedel CA, Kalergis AM. Mechanisms used by virulent *Salmonella* to impair dendritic cell function and evade adaptive immunity. Immunology 2012; 137(1): 28-36.
10. Sabbagh SC, Forest CG, Lepage C, Leclerc JM, Daigle F. So similar, yet so different: uncovering distinctive features in the genomes of *Salmonella enterica* serovars Typhimurium and Typhi. FEMS Microbiol Lett 2010; 305(1): 1-13.
11. Chiu CH, Tang P, Chu C, et al. The genome sequence of *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis, a highly invasive and resistant zoonotic pathogen. Nucleic Acids Res 2005; 33(5): 1690-8.
12. Layton AN, Galyov EE. *Salmonella*-induced enteritis: molecular pathogenesis and therapeutic implications. Expert Rev Mol Med 2007; 9(18): 1-17.
13. Figueira R, Holden DW. Functions of the *Salmonella* pathogenicity island 2 (SPI-2) type III secretion system effectors. Microbiology 2012; 158(Pt 5): 1147-61.

14. Retamal P, Castillo-Ruiz M, Mora GC. Characterization of MgtC, a virulence factor of *Salmonella enterica* serovar Typhi. PLoS One 2009; 4(5): e5551.
15. Sandra LM, Brumell JH, Pfeifer CG, Finlay BB. *Salmonella* pathogenicity islands: big virulence in small packages. Microbes Infect 2000; 2(2):145-56.
16. Altier C. Genetic and environmental control of salmonella invasion. J Microbiol 2005; 43(Spec No): 85-92.
17. Burkinshaw BJ, Prehna G, Worrall LJ, Strynadka NC. Structure of *Salmonella* effector protein SopB N-terminal domain in complex with host Rho GTPase Cdc42. J Biol Chem 2012; 287(16): 13348-55.
18. Morgan E. *Salmonella* pathogenicity islands, pp: 67-88. In: Rhen M, Maskell D, Mastroeni P, Threlfall J (eds), *Salmonella: Molecular Biology and Pathogenesis*. 2007, Horizon Bioscience. Norfolk, UK.
19. Folkesson A, Lofdahl S, Normark S. The *Salmonella enterica* subspecies I specific centisome 7 genomic island encodes novel protein families present in bacteria living in close contact with eukaryotic cells. Res Microbiol 2002; 153(8): 537-45.
20. Parkhill J, Dougan G, James KD, et al. Complete genome sequence of a multiple drug resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi CT18. Nature 2001; 413(6858): 848-52.
21. Seth-Smith HM. SPI-7: *Salmonella*'s Vi-encoding pathogenicity island. J Infect Dev Ctries 2008; 2(4): 267-71.
22. Saroj SD, Shashidhar R, Karani M, Bandekar JR. Distribution of *Salmonella* pathogenicity island SPI-8 and SPI-10 among different serotypes of *Salmonella*. J Med Microbiol 2008; 57(Pt4): 424-7.
23. Duard G, Praud K, Cloeckaert A, Doublet B. The *Salmonella* genomic island 1 is specifically mobilized in trans by the IncA/C multidrug resistance plasmid family. PLoS One 2010; 5(12): e15302.
24. Mulvey MR, Boyd DA, Olson AB, Doublet B, Cloeckaert A. The genetics of *Salmonella* genomic island 1. Microbes Infect 2006; 8(7): 1915-22.
25. Oelschlaeger TA, Zhang D, Schubert S, et al. The high-pathogenicity island is absent in human pathogens of *Salmonella enterica* subspecies I but present in isolates of subspecies III and VI. J Bacteriol 2003; 185(3): 1107-11.
26. Schraidt O, Lefebvre MD, Brunner MJ, et al. Topology and organization of the *Salmonella* Typhimurium type III secretion needle complex components. PLoS Pathog 2010; 6(4): e1000824.
27. Alvarez-Ordóñez A, Begley M, Prieto M, et al. *Salmonella* spp. survival strategies within the host gastrointestinal tract. Microbiology 2011; 157(Pt 12): 3268-81.
28. Dong T, Schellhorn HE. Role of RpoS in virulence of pathogens. Infect Immun 2010; 78(3): 887-97.
29. Guiney DG, Fierer J. The role of the spv genes in *Salmonella* pathogenesis. Front Microbiol 2011; 2:129.
30. Nickerson CA, Curtiss R 3rd. Role of sigma factor RpoS in initial stages of *Salmonella* Typhimurium infection. Infect Immun 1997; 65(5): 1814-23.
31. Tiwari RP, Sachdeva N, Hoondal GS, Grewal JS. Adaptive acid tolerance response in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and *Salmonella enterica* serovar Typhi. J Basic Microbiol 2004; 44(2): 137-46.
32. Allam US, Krishna MG, Sen M, et al. Acidic pH induced STM1485 gene is essential for intracellular replication of *Salmonella*. Virulence 2012; 3(2): 122-35.