

Bożena Dera-Tomaszewska*

Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Katedra Mikrobiologii,
Zakład Mikrobiologii Molekularnej i Serologii, Krajowy Ośrodek *Salmonella*, ul. Do Studzienki 38, 80-227 Gdańsk

Wpłynęło w maju 2010 r.

1. Wprowadzenie. 2. Pozachromosomowe elementy genetyczne bakterii *Salmonella*. 2.1. Plazmidy. 2.2. Bakteriofagi. 3. Podsumowanie

Plasmids and bacteriophages harboured by *Salmonella*

Abstract: The genomic era brings the opportunity to analyze more comprehensively the phylogenetic relationships between *Salmonella* species, the evolution of pathogenicity and the genetic variability within these microorganisms. Vast amounts of information can potentially be obtained from the multiple *Salmonella* genome sequences now available. Genome information can be used to gain insight into the evolution of the genus *Salmonella*, to identify stable regions conserved between different *Salmonella* species and serovars, and to identify regions that appear to be specific for individual serovars. In addition to the pathogenicity islands of *Salmonella*, major variations between the genomes are found in the form of mobile genetic elements such as plasmids and bacteriophages. *Salmonella* often carry autonomously replicating plasmids, some of which can be transferred between bacteria by conjugation. Some of these plasmids are involved in virulence or harbour drug-resistance genes, while other are cryptic, with no ascribed function. One of the most surprising revelations of the recent *Salmonella* genome sequencing was the relatively high proportion of bacteriophage genes within the chromosome. The genome sequence comparisons of DNA from *Salmonella* Typhi and *Salmonella* Typhimurium revealed that genes from F-type plasmids and lambdoid-like phages are major points of diversity between these two *Salmonella* serovars. It is clear that the number and repertoire of plasmids and prophages represent a significant source of genetic variation, and may have played a crucial role in evolution and specialization of *Salmonella*. Plasmids and bacteriophages which are readily harboured by *Salmonella* microorganisms are discussed in detail in this paper.

1. Introduction. 2. Extrachromosomal genetic elements of *Salmonella*. 2.1. Plasmids. 2.2. Bacteriophages. 3. Summary

Słowa kluczowe: bakteriofagi, ruchome elementy genetyczne, *Salmonella*, plazmidy

Key words: bacteriophages, mobile genetic elements, *Salmonella*, plasmids

1. Wprowadzenie

Przeprowadzone w ciągu ostatnich lat badania z zakresu genomiki, dostarczyły ogromną ilość informacji pozwalających uświadomić sobie, iż genomy bakteryjne są bardzo plastycznymi strukturami, ulegającymi wielu reorganizacjom. Olbrzymi wkład w generowanie ich zmienności mają ruchome elementy genetyczne, posiadające między innymi, zdolność przenoszenia informacji genetycznej pomiędzy komórkami nawet odległych filogenetycznie gatunków bakterii. Wśród nich, niezwykle istotną rolę odgrywają plazmidy i bakteriofagi.

Prawie wszystkie geny występujące u bakterii znajdują się na chromosomie bakteryjnym. Kilka genów jest zlokalizowanych w małych, kolistych cząsteczkach DNA zwanych plazmidami (u pewnych bakterii stwierdzono także obecność plazmidów liniowych), występujących dodatkowo u bakterii oprócz chromosomowego DNA. Są to głównie geny, które są przydatne bakteriom, ale nie są niezbędne do normalnego wzrostu i podziału komórki. Ulegają one niezależnej replikacji. Istnieje wiele różnych plazmidów, między innymi: plazmidy

typu R (opornościowe), typu F (konigacyjne), plazmidy kolicynowe, degradacyjne i plazmidy wirulencji. Bakterie mogą posiadać jednocześnie kilka typów plazmidów. Jednak nie wszystkie rodzaje plazmidów mogą współistnieć w komórce bakteryjnej, o czym decyduje ich przynależność do określonej grupy niezgodności Inc (incompatibility), stanowiącej istotny element charakterystyki plazmidów. Plazmidy zgodne (compatible) należą do różnych grup niezgodności, a niezgodne (incompatible) – do tej samej grupy niezgodności. Istnieje wiele grup niezgodności plazmidów. Tylko dla plazmidów występujących u enterobakterii wyróżniono ich około 30 (opisuje się je literami alfabetu i czasami jeszcze dodatkowymi oznaczeniami). Aby plazmidy mogły występować w tej samej komórce bakteryjnej muszą być ze sobą zgodne, czyli muszą należeć do różnych grup niezgodności. Plazmidy – samodzielne, pozachromosomowe replikony [51], są naturalnymi wektorami, mogącymi znacznie zwiększać zasób informacji genetycznej bakteryjnego gospodarza [19], wpływając przez to na jego zdolności adaptacyjne. Niektóre plazmidy integrują się z chromosomem bakteryjnym

* Autor korespondencyjny: Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologicznym, Katedra Mikrobiologii, Zakład Mikrobiologii Molekularnej i Serologii, Krajowy Ośrodek *Salmonella*; ul. Do Studzienki 38, 80-227 Gdańsk; e-mail: bodeto@gumed.edu.pl

i ulegają kopiowaniu w tym samym czasie co chromosom gospodarza. Ta zintegrowana forma plazmidu zwanego episomem, może przejść wiele podziałów komórkowych zanim plazmid ponownie oddzieli się od chromosomu. Cechy kodowane przez geny o lokalizacji plazmidowej są bardzo różnorodne [3, 19, 46, 56, 68]. Jest ich niezwykle dużo, a wśród nich oporność na antybiotyki i inne leki bakteriobójcze, oporność na jony metali ciężkich, wytwarzanie antybiotyków i bakteriocyn, katabolizm toksycznych związków, zdolność do koniugacji, fermentacji laktozy, pigmentacji i inne właściwości. Geny umiejscowione na plazmidach mogą również warunkować patogenność bakterii względem człowieka i zwierząt [22, 26, 34, 42, 43, 49, 50, 60]. Należą do nich, między innymi, geny kodujące zdolność patogenu do adhezji do powierzchni odpowiednich komórek u zakażonego gospodarza [7, 42, 43], penetracji do wnętrza komórki, zdolność do produkcji różnych toksyn [43], oporność na bakteriobójcze działanie czynników występujących w surowicy [18] i inne. Dobrze znany jest też udział plazmidów w interakcji bakterii z roślinami. Plazmidy odgrywają także istotną rolę w ewolucji organizmów prokariotycznych.

Dynamicznie ewoluująca populacja bakteriofagów [37] ma również ogromny wpływ na biologię wielu organizmów i ewolucję bakterii [11, 14]. Niektóre fagi mogą występować w komórce bakteryjnego gospodarza zarówno w formie plazmidowej, jak i zintegrowanej. Sposób przenoszenia genów bakteryjnych zależy od cyklu życiowego bakteriofaga. Większość bakteriofagów po zainfekowaniu komórki bakteryjnej jest zdolna wyłącznie do wywołania cyklu litycznego prowadzącego na ogół do lizy swojego gospodarza. Z kolei w cyklu lizogenicznym genom bakteriofagów występuje w stanie utajonym i nosi nazwę profaga. Większość fagów zdolnych do lizogenizacji występuje jako profagi w postaci zintegrowanej z chromosomem, a nie jako plazmidy. Zarówno aktywne profagi (kompletne, kodujące w pełni funkcjonalne bakteriofagi zdolne do pełnego cyklu litycznego), jak i nieaktywne profagi (defektywne, kodujące mniej lub bardziej obszerne fragmenty bakteriofagów) znajdujące się w genomie bakteryjnym nadają gospodarzowi różne szczególne właściwości, a zjawisko to określa się mianem lizogennej konwersji [11]. Zdolność do lizogenizacji jest rozpowszechniona wśród wszystkich grup bakteriofagów DNA [38]. Wziąwszy pod uwagę fakt występowania w genomach wielu bakterii sekwencji profagów, stanowiących często nawet kilka procent całego genomu, wpływ bakteriofagów na bakterie jest ewidentny [14].

Plazmidy i bakteriofagi, to mobilne elementy genetyczne stanowiące również istotne źródło zmienności genomów bakterii *Salmonella*. Pełnią one bardzo ważną rolę w kształtowaniu nowych wariantów tych mikroorganizmów.

2. Pozachromosomowe elementy genetyczne bakterii *Salmonella*

Oprócz różnic w zakresie występowania wysp patogenności, genomy bakterii *Escherichia coli* i *Salmonella* oraz genomy różnych serowarów *Salmonella* różnią się również między sobą obecnością mobilnych elementów genetycznych takich jak plazmidy i bakteriofagi [8, 55, 60, 66, 73]. Wiele bakterii *Salmonella* zawiera autonomicznie replikujące się plazmidy. Są one zaangażowane w wirulencję tych drobnoustrojów lub noszą geny oporności na leki, chociaż są i takie, które nie posiadają żadnej zdefiniowanej funkcji. Niektóre plazmidy mogą być przekazywane pomiędzy bakteriami na drodze koniugacji. Analiza sekwencji genomów bakteryjnych wykazała również obecność wielu sekwencji profagowych, stanowiących w niektórych przypadkach aż 10–20% całości genomu. Obecność aktywnych, ale również i defektywnych profagów stwierdzono u większości badanych szczepów. Na przykład, spośród 173 przebadanych szczepów *Salmonella* Typhimurium, aż 136 zawierało profagi [14]. Badania prowadzone z zastosowaniem takich metod jak hybrydyzacja DNA oraz analiza porównawcza sekwencji DNA genomów *Salmonella* Typhi i *Salmonella* Typhimurium wykazały, że to głównie zawartość genów pochodzących z plazmidów typu F i lambdoidalnych fagów decyduje o różnorodności obserwowanej pomiędzy tymi serowarami [8, 23].

2.1. Plazmidy

Mapa genetyczna chromosomu *Salmonella* Typhimurium LT2 niewiele różni się od chromosomu *E. coli* K-12 [50]. Stopień zgodności sekwencji nukleotydowej pomiędzy odpowiadającymi sobie genami wynosi 80–85%. Aktywność niektórych genów bakterii *Salmonella* została zidentyfikowana dopiero po wcześniejszym ich odkryciu u *E. coli*. Plazmid koniugacyjny F, charakterystyczny dla *E. coli*, może być przekazywany w procesie koniugacji z *E. coli* do *S. Typhimurium*, a także do innych typów serologicznych *Salmonella* [6, 9, 47, 62]. Izolowano szczepy *S. Typhimurium*, posiadające plazmid F wbudowany do chromosomu; szczepy takie nazywane są, podobnie jak u *E. coli*, szczepami Hfr (high-frequency of recombination) [62]. Istnieje więc możliwość przekazywania z wysoką częstotliwością genów chromosomowych ze szczepów Hfr *S. Typhimurium* do szczepów *E. coli* i odwrotnie. Na przykład geny chromosomowe odpowiedzialne za syntezę antygenów O, H czy Vi bakterii *Salmonella*, mogą być przekazywane w procesie koniugacji, wraz z plazmidem F, bakteriom z rodzaju *Escherichia*.

Plazmidy bakterii *Salmonella* mogą kodować oporność na antybiotyki. Oporność pałeczek *S. Typhi* na niektóre antybiotyki ma związek z obecnością plazmidów

z grupy niezgodności IncHI. Okazuje się, że plazmidy z tej grupy, niezależnie od geograficznej lokalizacji, wykazują wysoki stopień podobieństwa [65]. Determinanty oporności umiejscowione są razem i usytuowane w różnych regionach ewolucyjnie zakonserwowanego DNA. Znaleziony u *S. Typhi* CT18 plazmid pHCM1, należący do grupy IncHI1 wykazuje znaczące podobieństwo do plazmidu R27 [57, 63, 71], wyizolowanego w Winchester w 1961 roku ze szczepu *S. Typhimurium*, który kodował jedynie oporność na tetracyklinę. Oba te plazmidy wyizolowano z różnych serowarów, na różnych kontynentach, w odstępie ponad 30 lat, a mimo to wykazują one 99% podobieństwa w zakresie sekwencji DNA. I chociaż obserwuje się pewne różnice pomiędzy plazmidami z grupy niezgodności IncH oraz okazjonalnie rejestruje również obecność plazmidów oporności z grup IncB, IncN, IncP, IncB/O [45] i IncF [52], to nie ulega wątpliwości, że plazmidy IncHI1, nadające oporność pałeczkom *S. Typhi* są ewolucyjnie konserwowane i szybko rozpowszechniane w obrębie populacji tych bakterii. Udział R-plazmidów w generowaniu lekooporności u innych serowarów *Salmonella* jest również dobrze udokumentowany [16, 20, 21, 30, 31].

Inne plazmidy bakterii *Salmonella* kodują wytwarzanie bakteriocyn, niektóre cechy metaboliczne jak zdolność fermentacji laktozy czy sacharozy, a także mogą powodować zmiany czynników antygenów somatycznych. Popoff i Le Minor [58] wykazali, iż czynnik O:54 bakterii *Salmonella* jest determinowany obecnością plazmidu wielkości 7,5 kbp. Utrata plazmidu oznacza utratę czynnika. Czynniki O:54 występują u 15 serowarów *Salmonella*, uwzględnionych w tymczasowej grupie serologicznej O:54 schematu White'a-Kauffmanna-Le Minora (dokument referencyjny przeznaczony do identyfikacji serologicznej bakterii *Salmonella*) [29].

Część bakterii *Salmonella* zawiera duże plazmidy typu F, wielkości od 50 do 90 kbp, kodujące niektóre cechy ich chorobotwórczości [60]. Występujące zwykle w niewielkiej liczbie kopii, tak zwane plazmidy wirulencji (virulence plasmids) bakterii *Salmonella* zawierają ważne informacje genetyczne, które determinują ich właściwości patogenne. Plazmidy te są istotne dla namnażania się bakterii *Salmonella* w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego stałocięplnych kręgowców. Obecność plazmidów wirulencji wykazano jedynie u kilku serowarów z podgatunku *enterica*, szczególnie u tych, które charakteryzują się znaczącą adaptacją do określonych organizmów (tzw. host-adapted serovars) i dlatego plazmidy te często określa się również mianem „serovar-specific plasmids” [60]. Są one potrzebne do wywoływania ogólnoustrojowych infekcji. Ich udział w przebiegu jelitowej postaci zakażeń *Salmonella* jest niejasny. Chociaż plazmidy wirulencji nie uczestniczą bezpośrednio w procesach patologicznych zachodzących w organizmie podczas infekcji, to

jako czynniki kontrolujące ekspresję niektórych właściwości patogennych zarazka, są pośrednimi wskaźnikami jego chorobotwórczości [53, 73]. Obecność różniących się wielkością plazmidów wirulencji typu F wykazano wśród wielu szczepów *S. Typhimurium* (90 kbp), *S. Choleraesuis* (50 kbp), *S. Enteritidis* (60 kbp), *S. Dublin* (80 kbp), *S. Gallinarum* (85 kbp), *S. Gallinarum* biowar Pullorum (85 kbp) i *S. Abortusovis* (50–67 kbp). Obecne były również w szczepach *S. Johannesburg*, *S. Kottbus*, *S. Give*, *S. Newport* oraz *S. Derby*. Co ciekawe, plazmidów tego typu (i regionu *spv*) nie posiadają pałeczki *Salmonella Typhi* (wywołujące dur brzuszny), *S. Paratyphi A* i *S. Paratyphi B* (serowary odpowiedzialne za dury rzekome) oraz *S. Sendai* [60]. Wyjątek w tej grupie serowarów, patogennych wyłącznie dla człowieka (human-adapted serovars), stanowi *S. Paratyphi C*, chociaż udział plazmidu wirulencji (54 kbp) w przebiegu uogólnionego zakażenia wywołwanego przez ten drobnoustroj jest nieznan. Znakomita większość plazmidów wirulencji może być przekazywana innym bakteriom, ale tylko niektóre z nich zachowały zdolności koniugacyjne [2].

Montenegro i wsp. [54] w swoich badaniach wykazali, że większość plazmidów wirulencji jest wzajemnie ze sobą spokrewnionych. Posiadają one wspólny region wirulencji, wielkości ~8kbp DNA, zawierający geny *spv* (*Salmonella* plasmid virulence) [32], które u serowarów *Salmonella* z podgatunków *salamae* (II), *arizonae* (IIIa) i *indica* (VI) odnaleziono w chromosomowym DNA, co wskazuje na zachodzące rearanżacje materiału genetycznego. Plazmidy determinujące chorobotwórczość są niezbędne do ekspresji „pełnego” fenotypu wirulentnego *in vivo*. Na przykład, charakterystyczna dla pałeczek *S. Enteritidis* skłonność do wywoływania i utrzymywania się zakażeń głównie u drobiu, jest zredukowana u szczepów pozbawionych plazmidu wirulencji [70]. Utrzymywanie się zakażeń u tego właśnie gospodarza, jak i wzmożona wirulencja względem tego gospodarza, może mieć związek z obecnością genów *spv*. Badania przeprowadzone na myszach dowiodły, że region wielkości ~8kbp, zawierający wszystkie geny *spv* (*spvRABCD*), może przywrócić wirulencję szczepom *Salmonella Typhimurium* nie posiadającym plazmidu wirulencji [32]. Co więcej, obecność tylko 2 genów *spvB* i *spvC* jest wystarczająca do uzyskania pełnej wirulencji do zakażenia myszy przez szczep *S. Typhimurium* pozbawiony pozostałej części plazmidu [48], a serowary gatunku *S. enterica* zmutowane w obrębie genu *spvR* prezentowały znaczne osłabienie właściwości chorobotwórczych dla cieląt [44]. U *S. Choleraesuis*, *S. Typhimurium*, *S. Dublin* i pojawiających się ostatnio coraz liczniej, jednofazowych szczepów *S. enterica* o wzorze antygenowym 4,[5],12:i:- (zwanym również U302), wykazano związek plazmidów wirulencji z genami oporności na antybiotyki [16, 30, 31]. Obecność tych ostatnich, jest

prawdopodobnie wynikiem rekombinacji plazmidów wirulencji z plazmidami kodującymi lekooporność. Niezwykle, zdolny do samodzielnego przenoszenia się plazmid wirulencji pUO-*St*VR2, którego obecność wykazano u niektórych szczepów *S. Typhimurium*, posiada zarówno geny *spv*, jak i geny oporności na ampicylinę, chloramfenikol, streptomycynę, sulfonamidy i tetracyklinę [31]. Wykazano również, iż plazmidy wirulencji posiadają wyrafinowane systemy, które zapewniają im możliwość utrzymania się w populacji bakterii [35]. W niektórych przypadkach, utrata plazmidu oznacza śmierć komórki gospodarza. Jednym z takich systemów jest tzw. system toksyna/antytoksyna (toxin/antitoxin system), określane również jako posegregacyjne zabicie komórek bezplazmidowych (postsegregation killing), gwarantujący przeżywalność plazmidu w komórce bakteryjnej. Do F-plazmidowych genów należą także geny operonu *pef* [7], zawierające pełną informację genetyczną dotyczącą syntezy jednego z kilku rodzajów fimbrii (tzw. plasmid-encoded fimbriae) oraz gen *rck*, kodujący oporność na działanie komplementu [36]. Geny wykazujące podobieństwo do genów *faeH* i *faeI*, kodujących fimbrie *E. coli* K88, mogą wpływać na wirulencję *S. Gallinarum*. Obecność ich wykazano również w plazmidach wirulencji występujących u *S. Dublin* i *S. Gallinarum* biowar Pullorum; nie znaleziono ich jednak w plazmidach obecnych u *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis* czy *S. Choleraesuis* [61].

U pałeczek *S. Typhimurium* i *S. Enteritidis* zaobserwowano również pewną zależność pomiędzy obecnością plazmidu wirulencji i prezentowanym przez nie typem bakteriofagowym [73]. Typ bakteriofagowy pałeczek *S. Typhimurium* jest także determinowany przez niektóre plazmidy oporności [68].

Pozostałe plazmidy występujące u bakterii *Salmonella* to tzw. plazmidy kryptyczne (cryptic plasmids), czyli plazmidy bez określonej (jak do tej pory) funkcji, których obecność nie nadaje komórce żadnych szczególnych cech fenotypowych odróżniających ją od komórki bezplazmidowej [5, 40]. Należy do nich mały, liczący ~3 kbp plazmid pIMVS1 występujący u *S. Typhimurium*. Sugeruje się, iż może on odgrywać istotną rolę w patogenie zakażeń u ludzi, nie posiada jednak żadnych genów charakterystycznych dla patogenego fenotypu. W tej grupie znajduje się także plazmid pHCM2, odkryty u *S. Typhi* CT18 w 1993 roku. Małe, kryptyczne plazmidy typu ColE1 (3–5,6 kbp) znaleziono również u bakterii *Salmonella* Enteritidis. Jeden z nich (plazmid pC) koduje system modyfikacji czynnej restrykcji, co mogłoby wyjaśniać wysoką oporność szczepów *S. Enteritidis* posiadających plazmid pC na zakażenia fagami i niezwykle rzadko prezentowaną przez ten serowar, plazmidowo kodowaną lekooporność [27].

Niektóre plazmidy bakterii *Salmonella* w pełni zsekwencjonowano. Należą do nich: plazmid lekoopor-

ności R27 (prototypowy plazmid *Salmonella*, wielkości 180 kbp, z grupy niezgodności IncHI1), dwa plazmidy pHCM1 (R-plazmid, ~200 kbp, grupa niezgodności IncHI1) i pHCM2 (funkcja nieznana, 106 kbp) występujące u *S. Typhi* CT18 [40, 57, 63, 71], plazmid wirulencji pSLT występujący u *S. Typhimurium* LT2 [50] oraz plazmid wirulencji pKDSC50, wielkości 50 kbp, znaleziony u *S. Choleraesuis* [33]. Dostępne są również mapy genetyczne i dane dotyczące częściowej sekwencji innych plazmidów bakterii *Salmonella*, takich jak plazmid wirulencji, wielkości 60 kbp, występujący u *S. Enteritidis* [59].

2.2. Bakteriofagi

Do pozachromosomowych elementów genetycznych wzbogacających genom komórki bakteryjnej, należą również bakteriofagi, wirusy zdolne do infekowania bakterii, występujące także u pałeczek *Salmonella* [4, 8, 39, 41]. Bakteriofagi pośredniczące w transdukcji materiału genetycznego izolowano zarówno z zawartości jelit, jak i ze środowiska. Wiele bakteriofagów jest zdolnych do wejścia w stan zwany lizogenią (fagi lizogeniczne, czasem zwane łagodnymi) poprzez integrację z chromosomem bakteryjnego gospodarza (z wyjątkiem faga Mu). Ma to szczególne znaczenie w sytuacji gdy bakteriofag jest nosicielem dodatkowych genów (cargo genes), nie odgrywających żadnej roli w procesie proliferacji faga [10]. Obecność aktywnych i nieaktywnych profagów w genomie gospodarza nadaje bakteriom różne szczególne właściwości. Znaczącą manifestacją tego stanu jest tzw. „lizogenna konwersja”, w wyniku której, np.: niechorobotwórczy szczep bakteryjny może stać się szczepem patogennym na skutek nabycia dodatkowych determinant wirulencji zawartych w bakteriofagu [13]. Jedną z najbardziej nieoczekiwanych rewelacji, będącą wynikiem przeprowadzanych ostatnio badań porównawczych sekwencji genomów bakterii *Salmonella*, była stosunkowo duża zawartość genów fagowych, co wskazuje na istotny udział bakteriofagów w procesie ewolucji *Salmonella* [41, 50, 57, 67]. Znakomita większość (ponad 170) bakteriofagów powodujących zakażenia pałeczek *Salmonella* należy do rzędu *Caudovirales*, dużych wirusów, głównie lizogenicznych, o złożonej strukturze wirionu, charakteryzującej się posiadaniem ogonka, zawierających jako genom dwuniciowy, liniowy DNA (dsDNA). Te spośród nich, których genomy zostały całkowicie zsekwencjonowane przedstawiono w Tabeli I. Zakażenia bakterii *Salmonella* powodują również bakteriofagi nie posiadające ogonków, o helikalnej bądź izometrycznej strukturze, należące do czterech rodzin: *Inoviridae* (fagi ssDNA o helikalnym kapsydzie: C-2, I₂-2, SF, tf-1, X-2), *Leviviridae* (fagi ssRNA o izometrycznym kapsydzie: Ia, M, PRR1), *Microviridae* (fagi ssDNA o izometrycznym kapsydzie: φX174, 1φ7, 1φ1, 1φ3, 1φ9, φR) i *Tectiviridae* (fagi dsDNA o izometrycz-

Tabela I

Bakteriofagi występujące u bakterii *Salmonella*, których genomy zostały w pełni zsekwencjonowane [1, 15, 41, 74]

Rząd	Rodzina	Rodzaj	Bakteriofag
<i>Caudovirales</i> ¹	<i>Myoviridae</i> ²	wirusy podobne do faga P2	Fels-2, SopEϕ, PSP3 oraz fag Felix O1 ⁵
	<i>Siphoviridae</i> ³	wirusy podobne do faga λ wirusy podobne do faga P27	Gifsy-1, Gifsy-2, Fels-1, ES18 ST64B
	<i>Podoviridae</i> ⁴	wirusy podobne do faga T7 wirusy podobne do faga P22	SP6 ϵ34, P22, ST104, ST64T oraz fagi KS7 i ϵ15 ⁵

*192 bakteriofagi (zarówno lityczne, jak i lizogeniczne) powodują zakażenia bakterii *Salmonella*; 176 spośród nich, to głównie lizogeniczne fagi należące do rzędu *Caudovirales* (w tym 44 z rodziny *Myoviridae*, 68 z rodziny *Siphoviridae* i 64 z rodziny *Podoviridae*)
¹ duże fagi posiadające ogonki, zawierające jako genom dwuniciowy, liniowy DNA (dsDNA); ² fagi posiadające krótkie ogonki (np.: fagi P2, Mu); ³ fagi posiadające długie, niekurczliwe ogonki (np.: fag λ); ⁴ fagi posiadające krótkie, niekurczliwe ogonki (np.: fagi T7, P22); ⁵ fagi Felix O1 oraz KS7 i ϵ 15 spełniają taksonomiczne kryteria przynależności do rodziny odpowiednio *Myoviridae* i *Podoviridae*, jednak ze względu na brak podobieństwa do innych bakteriofagów z danej rodziny, nie należą do żadnego ze znanych rodzajów (określane są mianem „orphans”)

nym kapsydzie: PRD1, PR5), chociaż nie są to wirusy *sensu stricto* specyficzne dla *Salmonella*.

Analiza profagów bakterii *Salmonella* opierała się głównie na wynikach sekwencjonowania materiału genetycznego szczepów *S. Typhi* CT18 i *S. Typhimurium* LT2. Bakteriofagowy DNA zawarty w obu genomach występował głównie w dwóch odmiennych formach. W postaci krótkich fragmentów (mniej niż 5 genów), które często kodowały również transpozazy (enzym katalizujący proces transpozycji) i które świadczą o mającym wcześniej miejsce zjawisku wycięcia bakteriofagowego DNA z DNA komórki bakteryjnego przodka. Drugi rodzaj bakteriofagowego DNA zawiera większe zespoły genów kodujące kompletne profagi lub obszerne ich fragmenty. W przypadku *S. Typhi* CT18 geny te stanowiły około 4% genomu bakteryjnego [57]. Genom *S. Typhimurium* LT2 zawiera aż sześć regionów DNA, reprezentujących zarówno większe fragmenty profagów, jak i niewielkie ich pozostałości. Dwa lambdaoidalne (lambdoid-like) profagi Gifsy-1 i Gifsy-2 wpływają na wirulencję swojego bakteryjnego gospodarza. Pozbawienie bakterii *S. Typhimurium* profaga Gifsy-2 stukrotnie obniża ich wirulencję przy zakażeniu myszy [24, 25]. Do nie-fagowych genów wykrywanych w obrębie profaga Gifsy-2 należy gen *sodCI*, kodujący dysmutazę nadtlenkową (superoxide dismutase), mającą związek z przeżywalnością bakterii w makrofagach [64, 69]. Bakteriofag Gifsy-1 zawiera gen *gipA*, uczestniczący w procesie kolonizacji jelita cienkiego i gen *sseI*, kodujący białko efektorowe systemu sekrecji typu III, związanego z wyspą patogenności 2 (SPI-2) [25]. Z kolei *S. Typhi* CT18 jest gospodarzem siedmiu regionów DNA pochodzenia bakteriofagowego, wykazujących silne podobieństwo do fagów z rodzin faga P2, P4, Lambda i faga Mu [67]. Badania porównawcze zawartości genów fagowych w szczepie *S. Typhi* CT18 i innych szczepach *S. Typhi* oraz innych serowarach *Salmonella* wskazują na ogromną różnorodność genów bakteriofagowych obecnych w genomach bakterii *Salmonella* warunku-

jącą znaczne zróżnicowanie pomiędzy serowarami *Salmonella* (inter-serovar variation), ale również w obrębie przedstawicieli tego samego serowaru. Niektóre z tych profagowych regionów były specyficzne dla szczepu *S. Typhi* CT18, co sugeruje „wewnątrzserowarową” zmienność (intra-serovar variation) zachodzącą w obrębie poszczególnych szczepów *S. Typhi* [67]. To podważa opinię na temat pałeczek *S. Typhi* powszechnie uznawanych za organizmy klonalnie spokrewnione („clonal” organisms). Owe różnice dotyczą na ogół regionów genomu skojarzonych z małymi wysepkami genowymi (gene islets), regionów znajdujących się w obrębie wysp patogenności i w bakteriofagach. Zatem chromosom *S. Typhi* może również posiadać pewne „plastyczne” regiony, spełniające rolę niestabilnego źródła genetycznego zróżnicowania w obrębie „highly clonal” populacji jaką stanowią pałeczki duru brzuszego. Regiony te zachwiały stabilność klonalnej ekspresji *S. Typhi*.

Badania w dziedzinie typowania bakteriofagowego przyniosły wiele wniosków z zakresu lizogenii i dziedziczności oraz stały się podstawą interpretacji wyników lizotypii w dochodzeniach epidemiologicznych w przypadkach występowania zjawiska zmienności w obrębie tego samego typu bakteriofagowego [12, 17].

Fagi bakteryjne zdolne do lizogenizacji mogą również, w wyniku lizogennej konwersji, modyfikować strukturę części O-antygenowej LPS bakterii *Salmonella* [39]. Bakteriofag P22 jest odpowiedzialny za zmianę typu wiązania pomiędzy glukozą i galaktozą w podjednostce O-swoistego łańcucha LPS, z wiązania 1–4 na wiązanie 1–6, co w efekcie objawia się powstaniem nowego czynnika O:1 [28]. Pojawienie się determinanty antygenowej O:27, będącej efektem zmiany rodzaju wiązania pomiędzy monomerami, z 1–2 na wiązanie typu 1–6, uważane do tej pory za wynik lizogenizacji fagiem ϕ 27, w rzeczywistości jest modyfikacją warunkowaną obecnością genu *wzy* _{α (1–6)} zlokalizowanego na chromosomie bakteryjnym, w obrębie głównego zespołu genów odpowiedzialnych za antygen O (major

O-antigen gene cluster) [29, 72]. Fakt ten uwzględniono w najnowszej edycji schematu White'a-Kauffmanna-Le Minora rezygnując z podkreślenia przy prezentowaniu faktora O:27 (faktory będące wynikiem lizogেনizacji wyróżnia się w schemacie podkreśleniem) [29]. Fagi ϵ_{15} oraz ϵ_{34} zmieniają O faktory w grupie O:3,10 (E_1). Znacząca liczba, jak i różnorodność profagów, których obecność wykazano w genomach pałeczek *Salmonella*, stanowi ważne źródło genetycznej zmienności i może odgrywać istotną rolę w ewolucji i specjalizacji tych bakterii.

3. Podsumowanie

Genomy bakteryjne, są strukturami dynamicznymi, podlegającymi stałej ewolucji. Najważniejszym mechanizmem warunkującym ich ciągłą zmienność jest horyzontalny transfer genów, stanowiący główną siłę napędową ewolucji bakteryjnej, stwarzającą możliwość nabycia wielu genów w czasie jednego zdarzenia rekombinacyjnego. Jest ona szczególnie istotna dla bakterii patogennych, do których należą również pałeczki *Salmonella*. Rola jaką odgrywają w tym procesie ruchome elementy genetyczne, takie jak plazmidy i bakteriofagi, jest ogromna. Przenoszenie genów za pośrednictwem plazmidów i bakteriofagów, to najczęściej transfer odbywający się w obrębie gatunku, lecz możliwa jest również międzygatunkowa wymiana informacji genetycznej. Plazmidy są naturalnymi wektorami, mogącymi znacznie zwiększać zasób informacji genetycznej swojego bakteryjnego gospodarza. Pałeczki *Salmonella*, podobnie jak wiele innych bakterii, zawierają autonomicznie replikujące się plazmidy, które przede wszystkim uczestniczą w wirulencji tych drobnoustrojów lub noszą geny oporności na leki, chociaż izoluje się również tzw. plazmidy kryptyczne, czyli plazmidy bez określonej (jak do tej pory) funkcji. Do pozachromosomowych elementów genetycznych wzbogacających genomy bakterii *Salmonella*, należą również bakteriofagi. Obecność aktywnych i nieaktywnych profagów w genomie nadaje bakteriom *Salmonella* różne szczególne właściwości. Modyfikują one strukturę części O-antygenowej LPS, zmieniają faktory antygenów somatycznych, wpływają na wirulencję swojego bakteryjnego gospodarza, warunkują znaczne zróżnicowanie pomiędzy serowarami *Salmonella* i wśród przedstawicieli tego samego serowaru. W wyniku przeprowadzanych ostatnio badań porównawczych sekwencji genomów pałeczek *Salmonella*, wykazano stosunkowo dużą zawartość genów fagowych, co wskazuje również na istotny udział bakteriofagów w procesie ewolucji tych drobnoustrojów. W niniejszej pracy opisano najważniejsze, poznane do tej pory plazmidy i bakteriofagi, które goszczą u bakterii *Salmonella*. Ich znacząca liczba i różnorodność stanowi

ważne źródło genetycznej zmienności pałeczek *Salmonella* oraz odgrywa istotną rolę w ewolucji i specjalizacji tych mikroorganizmów.

Piśmiennictwo

1. Ackermann H.W.: *Salmonella* phages examined in the electron microscope (w) *Salmonella*. Methods and Protocols, red. A. Schatten, A. Eisenstark, Human Press Inc., Totowa, New Jersey, USA, 2007, s. 213–234
2. Ahmer B., Tran M., Heffron F.: The virulence plasmid of *Salmonella typhimurium* is self-transmissible. *J. Bacteriol.* **181**, 1364–1368 (1999)
3. Anderson E.S., Threlfall E.J.: The characterization of plasmids in the enterobacteria. *J. Hyg. Camb.* **72**, 471–487 (1974)
4. Anjum M.F.: Revealing the mosaic nature of *Salmonella* genomes using microarrays (w) *Salmonella*. Molecular biology and pathogenesis, red. M. Rhen, D. Maskell, P. Mastroeni, J. Threlfall, Horizon Bioscience, Norfolk UK, 2007, s. 169–190
5. Astill D.S., Manning P.A., Hauzenroeder M.W.: Characterization of the small cryptic plasmid, pIMVS1, of *Salmonella enterica* ser. Typhimurium. *Plasmid*, **30**, 258–267 (1993)
6. Baron L.S., Carey W.F., Spilman W.M.: Characteristics of a high frequency of recombination (Hfr) strains of *Salmonella typhosa* compatible with *Salmonella*, *Shigella*, and *Escherichia* species. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **45**, 1752–1757 (1959)
7. Bäuml A.J., Tsolis R.M., Bowe F.A., Kusters J.G., Hoffmann S., Heffron F.: The *pef* fimbrial operon of *Salmonella typhimurium* mediates adhesion to murine small intestine and is necessary for fluid accumulation in the infant mouse. *Infect. Immun.* **64**, 61–68 (1996)
8. Bishop A.L., Dougan G., Baker S.: The *Salmonella* genome: a global view (w) *Salmonella* infections. Clinical, immunological and molecular aspects, red. P. Mastroeni, D. Maskell, Cambridge University Press, Cambridge UK, 2006, s. 117–145
9. Boyd E.F., Hartl D.L.: Recent horizontal transmission of plasmids between natural populations of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica*. *J. Bacteriol.* **179**, 1622–1627 (1997)
10. Boyd E.F., Brüßow H.: Common themes among bacteriophage-encoded virulence factors and diversity among the bacteriophages involved. *Trends Microbiol.* **10**, 521–529 (2002)
11. Brüßow H., Canchaya C., Hardt W.-D.: Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **68**, 560–602 (2004)
12. Buczwski Z., Lachowicz K.: Obserwacje dotyczące zmienności typów bakteriofagowych *S. typhi*. *Med. Dośw. Mikrobiol.* **5**, 297–301 (1953)
13. Canchaya C., Fournous G., Chibani-Chennoufi S., Dillmann M.L., Brüßow H.: Phage as agents of lateral gene transfer. *Curr. Opin. Microbiol.* **6**, 417–424 (2003)
14. Casjens S.: Prophages and bacterial genomics: what we have learned so far? *Mol. Microbiol.* **49**, 277–300 (2003)
15. Casjens S.R., Gilcrease E.B., Winn-Slapley D.A., Schicklmaier P., Schmieger H., Pedulla M.L., Ford M.E., Houtz J.M., Hartfull G.F., Hendrix R.W.: The generalized transducing *Salmonella* bacteriophage ES18: complete genome sequence and DNA packaging strategy. *J. Bacteriol.* **187**, 1091–1104 (2005)
16. Chu C., Chiu C.H., Wu W.Y., Chu C.H., Lu T.P., Ou J.T.: Large drug resistance virulence plasmids of clinical isolates of *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**, 2299–2303 (2001)

17. Chomiczewski J.: Badania nad typowaniem bakteriofagowym i biochemicznym *Salmonella typhi*. Zmienność obrazu typów bakteriofagowych w środowisku endemicznym. *Med. Dośw. Mikrobiol.* **13**, 217–228 (1961)
18. Cirillo D.M., Heffernan E.J., Wu L., Harwood J., Fierer J., Guiney D.G.: Identification of a domain in Rck, a product of *Salmonella typhimurium* virulence plasmid, required for both serum resistance and cell invasion. *Infect. Immun.* **64**, 2019–2023 (1996)
19. Cohen S.N.: Transposable genetic elements and plasmids evolution. *Nature*, **263**, 731–738 (1976)
20. Cooke F.J., Wain J.: Antibiotic resistance in *Salmonella* infections (w) *Salmonella* infections. Clinical, immunological and molecular aspects, red. P. Mastroeni, D. Maskell, Cambridge University Press, Cambridge UK, 2006, s. 25–56
21. Cooke F.J., Threlfall J., Wain J.: Current trends in the spread and occurrence of human salmonellosis: molecular typing and emerging antibiotic resistance (w) *Salmonella*. Molecular biology and pathogenesis, red. M. Rhen, D. Maskell, P. Mastroeni, J. Threlfall, Horizon Bioscience, Norfolk UK, 2007, s. 1–29
22. Elwell L.P., Shipley P.L.: Plasmid-mediated factors associated with virulence of bacteria to animals. *Ann. Rev. Microbiol.* **34**, 465–469 (1980)
23. Emmerth M., Goebel W., Miller S.I., Hueck C.J.: Genomic subtraction identifies *Salmonella typhimurium* prophages, F-related plasmid sequences, and novel fimbrial operon, *stf*, which are absent in *Salmonella typhi*. *J. Bacteriol.* **181**, 5652–5661 (1999)
24. Figueroa-Bossi N., Bossi L.: Inducible prophages contribute to *Salmonella* virulence in mice. *Mol. Microbiol.* **33**, 167–176 (1999)
25. Figueroa-Bossi N., Uzzau S., Maloriol D., Bossi L.: Variable assortment of prophages provides a transferable repertoire of pathogenic determinants in *Salmonella*. *Mol. Microbiol.* **39**, 260–271 (2001)
26. Gemski P., Lazere J.R., Casey T.: Plasmid associated with pathogenicity and calcium dependency of *Yersinia enterocolitica*. *Infect. Immun.* **27**, 682–685 (1980)
27. Gregorova D., Pravcova M., Karpiskova R., Rychlik I.: Plasmid pC present in *Salmonella enterica* serovar Enteritidis PT14b strains encodes a restriction modification system. *FEMS Microbiol. Lett.* **214**, 195–198 (2002)
28. Grimont P.A.D., Grimont F., Bouvet P.: Taxonomy of the genus *Salmonella* (w) *Salmonella* in domestic animals, red. C. Wray, A. Wray, CABI Publishing, New York USA, 2000, s. 1–17
29. Grimont P.A.D., Weill F-X.: Antigenic formulae of the *Salmonella* serovars, 9th edition. WHO Collaborating Centre for Reference and Research on *Salmonella*, Institut Pasteur, Paris, France, 2007
30. Guerra S., Soto S.M., Arguelles J.M., Mendoza M.C.: Multidrug resistance is mediated by large plasmids carrying a class 1 integron in the emergent *Salmonella enterica* serotype [4,5,12:i:-]. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**, 1305–1308 (2001)
31. Guerra B., Soto S., Helmuth R., Mendoga M.C.: Characterization of a self-transferable plasmid from *Salmonella enterica* serotype Typhimurium clinical isolates carrying two integron-borne gene cassettes together with virulence and drug resistance genes. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 2977–2981 (2002)
32. Guling P.A., Danbara H., Guiney D.G., Lax A.J., Norel F., Rhen M.: Molecular analysis of *spv* virulence genes of the *Salmonella* virulence plasmids. *Mol. Microbiol.* **7**, 825–830 (1993)
33. Haneda T., Okada N., Nakazawa N., Kawakami T., Danbara H.: Complete DNA sequence and comparative analysis of the 50-kilobase virulence plasmid of *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis. *Infect. Immun.* **69**, 2612–2620 (2001)
34. Harris J.R., Wachsmuth J.K., Davis B.R., Cohen M.L.: High-molecular-weight plasmid correlates with *Escherichia coli* enteroinvasiveness. *Infect. Immun.* **37**, 1295–1298 (1982)
35. Hayes F.: Toxin-antitoxin: plasmid maintenance, programmed cell death, and cell cycle arrest. *Science*, **301**, 1496–1499 (2003)
36. Heffernan E.J., Harwood J., Fierer J., Guiney D.: The *Salmonella typhimurium* virulence plasmid complement resistance gene *rck* is homologous to a family of virulence-related outer membrane protein genes including *pagC* and *ail*. *J. Bacteriol.* **174**, 84–91 (1992)
37. Hendrix R.W., Lawrence J.G., Hatfull G.F., Caskjens S.: The origins and ongoing evolution of viruses. *Trends Microbiol.* **8**, 504–507 (2000)
38. Hendrix R.W.: Bacteriophage genomics. *Curr. Op. Microbiol.* **6**, 506–511 (2003)
39. Iino T., Ledeborg J.: Genetics of *Salmonella* (w) The world problem of salmonellosis, red. E. Van Oye, Dr. W. Junk Publishers, Hague, 1964, s. 111142
40. Kidgell C., Dougan G. i wsp.: Characterisation and distribution of a cryptic *Salmonella typhi* plasmid pHCM2. *Plasmid*, **47**, 159–171 (2002)
41. Kropinski A.M., Sulakwelidze A., Konczy P., Poppe C.: *Salmonella* phages and prophages – Genomics and practical aspects (w) *Salmonella*. Methods and Protocols, red. A. Schatten, A. Eisenstark, Human Press Inc., Totowa, New Jersey, USA, 2007, s. 133–175
42. Levine M.M., Nataro J.P., Karach H., Baldini M.M., Kaper J.B., Black R.E.: The diarrheal response of humans to some classic serotypes of enteropathogenic *Escherichia coli* dependent on a plasmid encoding an enteroadhesiveness factor. *J. Infect. Dis.* **152**, 550–559 (1985)
43. Levine M.M.: *Escherichia coli* that cause a diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohaemorrhagic and enteroadherent. *J. Infect. Dis.* **155**, 377–389 (1987)
44. Libby S.J., Adams L.G., Ficht T.A., Allen C.A., Whitford H.A., Buchmeier, S. Bossie N.A., Guiney D.G.: The *spv* genes on the *Salmonella dublin* virulence plasmid are required for severe enteritis and systemic infection in the natural host. *Infect. Immun.* **65**, 1786–1792 (1997)
45. Ling J., Chau P.Y.: Plasmids mediating resistance to chloramphenicol, trimethoprim, and ampicillin in *Salmonella typhi* strains isolated in the Southeast Asian region. *J. Infect. Dis.* **149**, 652 (1984)
46. Ling J., Chau P.Y.: Incidence of plasmids in multiply-resistant salmonella isolates from diarrhoeal patients in Hong Kong from 1973–82. *Epidem. Inf.* **99**, 307–321 (1987)
47. Mäkelä P.H.: Hfr males in *Salmonella abony*. *Genetics*, **48**, 423–429 (1963)
48. Matusi H., Bacot C.M., Garlington W.A., Doyle T.J., Roberts S., Guling P.A.: Virulence plasmid-borne *spvB* i *spvC* genes can replace the 90-kilobase plasmid in conferring virulence to *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in subcutaneously inoculated mice. *J. Bacteriol.* **183**, 4652–4658 (2001)
49. Maurelli, A.T.: Regulation of virulence genes in *Shigella*. *Mol. Biol. Med.* **6**, 425–432 (1989)
50. McClelland M., Wilson R.K. i wsp.: Complete genome sequence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium LT2. *Nature*, **413**, 852–856 (2001)
51. Miljkovic-Selimovic B., Babic T., Kocic B., Stojanovic P., Rostic L., Dinic M.: Bacterial plasmids. *AMM*, **46**, 61–65 (2007)
52. Mirza S., Kariuki S., Mamun K.Z., Beeching N.J., Hart C.A.: Analysis of plasmid and chromosomal DNA of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi from Asia. *J. Clin. Microbiol.* **38**, 1449–1452 (2000)

53. Molenda J.: Czynniki chorobotwórczości pałeczek *Salmonella*. *Post. Mikrobiol.* **30**, 3–19 (1991)
54. Montenegro M.A., Morelli G., Helmuth R.: Heteroduplex analysis of *Salmonella* virulence plasmids and their prevalence in isolates of defined sources. *Microb. Pathog.* **11**, 7–16 (1991)
55. Namimatsu T., Asai T., Osumi T., Imai Y., Sato S.: Prevalence of virulence plasmid in *Salmonella* Typhimurium isolates from pigs. *J. Vet. Med. Sci.* **68**, 187–188 (2006)
56. O'Brien T.F., Ross D.G., Guzman M.A., Medeiros A.A., Hedges R.W., Bostein D.: Dissemination of an antibiotic resistance plasmid in hospital patient flora. *Antimicrob. Agents Chemother.* **17**, 537–543 (1980)
57. Parkhill J., Barrell B.G. i wsp.: Complete genome sequence of a multiple drug resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi CT18. *Nature*, **413**, 848–852 (2001)
58. Popoff, M.Y., Le Minor L.: Expression of antigenic factor O:54 is associated with the presence of a plasmid in *Salmonella*. *Annales de l'Institut Pasteur/Microbiologie*, **136B**, 169–179 (1985)
59. Rodríguez-Peña J.M., Buisán M., Ibáñez M., Rotger R.: Genetic map of the virulence plasmid of *Salmonella enteritidis* and nucleotide sequence of its replicons. *Gene*, **188**, 53–61 (1997)
60. Rotger R., Casadesús J.: The virulence plasmids of *Salmonella*. *Internatl. Microbiol.* **2**, 177–184 (1999)
61. Rychlik, I., Lovell M.A., Barrow P.A.: The presence of genes homologous to the K88 genes *faeH* and *faeI* on the virulence plasmid of *Salmonella gallinarum*. *FEMS Microbiol. Lett.* **159**, 255–260 (1998)
62. Sanderson K.E., Ross H., Ziegler L., Mäkelä P.H.: F⁺, Hfr, and F' strains of *Salmonella typhimurium* and *Salmonella abony*. *Bacteriol. Rev.* **36**, 608–637 (1972)
63. Scherburne C.K., Lawley T.D., Glimour M.W., Blattner F.R., Burland V., Grotbeck E., Rose D.J., Taylor D.E.: The complete DNA sequence and analysis of R27, a large IncHI plasmid from *Salmonella typhi* that is temperature sensitive for transfer. *Nucleic Acids Res.* **28**, 2177–2186 (2000)
64. Slauch J.M.: Genetic analysis of bacterial pathogenesis (w) Molecular paradigms of infectious disease. A bacterial perspective, red. C.A. Nickerson, M.J. Schurr, Springer, New York USA, 2006, s. 1–33
65. Taylor D.E., Brose E.C.: Characterization of incompatibility group HI1 plasmids from *Salmonella typhi* by restriction endonuclease digestion and hybridization of DNA probes for Tn3, Tn9, and Tn10. *Can. J. Microbiol.* **31**, 721–729 (1985)
66. Tezcan-Merdol D., Ygberg S.E., Rhen M.: The *Salmonella enterica* virulence plasmid and the *spv* gene cluster (w) *Salmonella*. Molecular biology and pathogenesis, red. M. Rhen, D. Maskell, P. Mastroeni, J. Threlfall, Horizon Bioscience, Norfolk UK, 2007, s. 89–103
67. Thomson N., Dougan G. i wsp.: The role of prophage-like elements in diversity of *Salmonella enterica* serovars. *J. Mol. Biol.* **339**, 279–300 (2004)
68. Threlfall E.J., Ward L.R., Rowe B.: The use of phage typing and plasmid characterization in studying the epidemiology of multi-resistant *Salmonella typhimurium* (w) Antibiotics: methods of assessing antimicrobial resistance and the occurrence of resistance, red. A.P. Russell, L.B. Quesnel, Academic Press, London UK, 1983, s. 285–297
69. Uzzau S., Bossi L., Figuerosa-Bossi N.: Differential accumulation of *Salmonella* [Cu, Zn] superoxide dismutases SodCI and SodCII in intracellular bacteria: correlation with their relative contribution to pathogenicity. *Mol. Microbiol.* **46**, 147–156 (2002)
70. Virlogeux-Payant I., Mopart F., Velge P., Botreau E., Pardon P.: Low persistence of a large-plasmid-cured variant *Salmonella enteritidis* in ceca of chicks. *Avian Dis.* **47**, 163–168 (2003)
71. Wain J., Dougan G. i wsp.: Molecular analysis of incHI1 antimicrobial resistance plasmids from *Salmonella* serovar Typhi strains associated with typhoid fever. *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 2732–2739 (2003)
72. Wang L., Andrianopoulos K., Liu D., Popoff M., Reeves P.R.: Extensive variation on the O-antigen gene cluster within one *Salmonella enterica* serogroup reveals an unexpected complex history. *J. Bacteriol.* **184**, 1669–1677 (2002)
73. Woodward M.J., McLaren I., Wray C.: Distribution of virulence plasmids within salmonellae. *J. Gen. Microbiol.* **135**, 503–511 (1989)
74. Whichard J.M., Weigt L.A., Borris D.J., Li L.L., Zhang Q., Kapur V., Pierson F.W., Lingohr E.J., She Y.M., Kropinski A.M., Sriranganathan N.: Complete genomic sequence of bacteriophage Felix O1. *Viruses*, **2**, 710–730 (2010)