

***Salmonella* patojenite adaları (1-10)**

Elçin GÜNAYDIN, Selahattin ŞEN

Etlik Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü, Bakteriyolojik Teşhis Laboratuvarı, Ankara

Geliş Tarihi / Received: 24.10.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 19.12.2011

Özet: Patojenite adaları üzerinde lokalize olan virulens genleri, *Salmonella enterica* infeksiyonlarının patogeneziinde, çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu patojenite adalarının yapısı, fonksiyonu, *Salmonella* serovarları arasındaki dağılımı, belirgin bir farklılık gösterse de, *Salmonella* patojenite adaları arasında birçok ortak motif vardır. Günümüze kadar tanımlanmış toplam 16 adet *Salmonella* patojenite adası mevcuttur. Bu derlemede, bunlardan sadece 10 patojenite adasına değinilmektedir.

Anahtar sözcükler: *Salmonella*, patojenite adası

***Salmonella* pathogenicity islands (1-10)**

Summary: Virulence genes located on pathogenicity islands play a crucial role in the pathogenesis of *Salmonella enterica* infections. Although the structure, function and distribution of these pathogenicity islands among *Salmonella* serovars show markedly difference, several common motifs are present among *Salmonella* pathogenicity islands. Currently, identified total 16 *Salmonella* pathogenicity islands are present. In this review, of them all, 10 pathogenicity islands are mentioned.

Key words: *Salmonella*, pathogenicity islands

Giriş

Salmonella infeksiyonları kompleks bir patogenezi sergilerler. *Salmonella* genellikle kontamine gıdaların tüketimi ile vücuda alınır. Çeşitli fimbrial adhezinler, *Salmonella* spp.'nin konak hücre ile temasını başlatır. Bakteri-konak hücrelerinin ilk etkileşimi, intestinal mukozanın epiteliyal hücreleri gibi, non-fagositik hücrelere invazyondur. *Salmonella enterica*, aynı zamanda fagositoza karşı direnen, infekte hücrede fagolizozom içerisinde proliferere olabilen, fakültatif intrasellüler bir patojendir.

Patojenite adaları, çok sayıda patojenin kromozomu üzerinde bulunan genetik elementlerdir (1) ve bakteriyel evrimde 'kuantum sıçraması' olarak kabul edilmektedirler (2). Patojenite adalarının horizontal gen transferi ile kazanımı, bakterinin diğer türlerden hızlı bir şekilde, kompleks virulens fonksiyonu kazanmasını olanaklı hale getirir. Patojenite adaları, yapılarında ve fonksiyonlarında farklılık gösterse de, birçok ortak özellikleri de mevcuttur. Patojenite adalarının alt kümeleri genetik olarak stabil değildir ve integraz, transpozon, direkt tekrarlar, bakteriyofaj genleri gibi DNA mobilitesi ile alakalı sekanslar patojenite adaları içerisinde tespit edilebilir.

Salmonella enterica'nın birçok virulens fenotipi, patojenite adaları üzerindeki genler tarafından kodlanır. *Salmonella* patojenite adaları, konak hücrelerine invazyon, intrasellüler patogenezi gibi birçok göze çarpan virulens fenotipini barındırırlar. Günümüzde karakterize ve tanımlanmış toplam 17 adet *Salmonella* patojenite adasının varlığı bildirilmiştir. Bazı *Salmonella* patojenite adaları, tüm *Salmonella* genusunda mevcutken, bazıları da sadece belirli serovarlar için spesifiktir.

Bu derlemede, 16 *Salmonella* patojenite adasının, ilk 10'unun özellikleri, evrimsel durumları, serovarlar arasında dağılımı ve patogenezi üzerinde rolleri konusunda bilgiler verilmektedir.

***Salmonella* Patojenite Adası-1 (SPA-1):** *Salmonella* patojenite adaları içinde en iyi karakterize edilen patojenite adasıdır. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhimurium* (*Salmonella* *Typhimurium*) kromozomunun üzerinde 63. sentisomda lokalize olan SPA-1, 42 kb büyüklüğündedir. G+C içeriği %42'dir (3, 4). Tip III Sekresyon Sisteminin çeşitli komponentleri, regülatör proteinleri ve salgısal efektör proteinleri kodlayan en az 29 gen içerir (5). SPA-1'in, *Salmonella* *Typhimurium*'un intesti-

nal epitele penetre olmasını olanaklı hale getirdiği, SPA-1 mutantlarının farelere oral inokule edildiğinde attenüe olması, fakat sistemik olarak attenüasyona uğramaması ile kanıtlanmıştır (3). Bu sonuç; *Salmonella enterica* evriminin erken dönemlerinde kazanılan rolünün barsak kolonizasyonu ile sınırlı kaldığını ve diğer virulens determinanatlarının sistemik infeksiyonların gelişmesini olanaklı hale getirmek için sonradan kazanıldığını göstermektedir (3, 6).

SPA-1'in etkisini göstermesi 3 faktöre bağlıdır:

1. İntestinal epitelin nonfagositik hücrelerine invazyon
2. Makrofajların apoptosisi
3. İnvazyonu takiben epitelyum hücrelerinde erken zamanda hızlı replikasyon

Ancak bu 3 şartın kombine olması durumunda *Salmonella* spp. infekte hayvanların barsağında kendi boşluğunu yaratıp etkili olabilir. Adhezinler tarafından intestinal yüzeyin tanınması *Salmonella* serovarlarının konağa adaptasyonuna yardımcıdır. Konağa adaptasyonda nonfimbrial adhezinler görev yapar. Nonfimbrial adhezinleri *invH* kodlar. *invH* geni, *Salmonella enterica*'da SPA-1 içinde bulunan bir genidir. SPA-1'de kodlanan ve Tip III Sekresyon Sisteminin bir parçası olan 2 gen; *invA* ve *invE* invazyonda görevlidir (7). SPA-1'de sekresyonu regüle eden ana faktör, kültür ortamının pH'sının asitten alkaliye değişmesidir. Oral sindirimden sonra bakteri asidik ortam olan mideden alkali ortam olan barsağa geçince infeksiyona neden olur. İnvazyonu başlatan *Salmonella* spp.'de transloke olan efektör proteinlerdir; *invA*, *orgA*, *sptP*, *sipA*, *sipB*, *sipC* ve *sopE* (3, 8, 9).

Salmonella Patojenite Adası-2 (SPA-2): Bu patojenite adası, *valV* tRNA geninin bitişiğine sokulmuş 40 kb'lık bir lokustur (10). SPA-2, en az 2 farklı elemandan oluşmuştur (11). Sadece *Salmonella enterica*'da bulunan 25 kb'lık ve toplam G+C içeriği %43 olan kısım, sistemik patogenezi sorumludur. Bu kısım, *Salmonella enterica*'da, intrasellüler bakteri tarafından aktive edilen, Tip III Sekresyon Sistemini kodlar. SPA-2'nin bir diğer bölümü, 15 kb büyüklüğündedir ve hem *Salmonella bongori* hem de *Salmonella enterica*'da tespit edilmiştir. G+C içeriği %54 olan bu bölüm, sistemik virulens sorumluluğunun yanı sıra anaerobik respirasyonda

önemli olan tetrathionate reductase enzimini kodlar (12). SPA-2, *Salmonella Gallinarum* ve *Salmonella Pullorum*'un patogenezi içinde önemli bir virulens faktörüdür. Özellikle makrofajlar içinde hayatta kalma, dalak ve karaciğerde üremeden sorumludur. Hücreler arası alışverişi, *Salmonella* spp. içeren makrofajlarda fagolizom oluşumunu engeller. Reaktif oksijen radikallerini nötralize eder, bakterinin fagozom içerisinde yaşamasına olanak sağlar (3, 4, 13).

Salmonella Patojenite Adası-3 (SPA-3): SPA-3, toplam G+C içeriği %47,5 olan 17 kb'lık *Salmonella*-spesifik bir insersiyondur (14). *Salmonella* kromozomunun G+C içeriğinin %52 olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu adanın horizontal gen transferi sonucunda kazanıldığı anlaşılmaktadır. SPA-3'ün G+C içeriğinin analizleri, adanın mozaik bir yapıya sahip olduğu ve çok basamaklı bir işlemde sonra yavaş yavaş geliştiğini göstermektedir (3). SPA-3'ün virulens determinantları; MgtB ve MgtC'dir. Bu ada, makrofajlar içinde bakterinin hayatta kalması, üremesi, infeksiyonun sistemik fazı ve Mg transportu için gereklidir (15).

Salmonella Patojenite Adası-4 (SPA-4): SPA-4, 27 kb büyüklüğünde bir ada olup, tRNA benzeri *ssb* genine bitişik vaziyette lokalize olmuştur. SPA-3 gibi SPA-4'te mozaik yapıya sahiptir (16). Genler arası bölgelerde G+C içeriği daha yüksekken, Open Reading Frame (ORF)'ler *Salmonella* kromozomu ile karşılaştırıldığında daha düşük G+C içeriğine sahiptir. SPA-4'te tahmini 18 ORF vardır. Yapılan sekans analizlerinden anlaşıldığı üzere, bu ada, *Escherichia coli* (*E. coli*) hemolizin sekresyonu ile çok benzer, toksin sekresyonuna aracılık eden Tip I Sekresyon Sistemini kodlar. Bakteriden izole edilen toksin immun hücrede apoptosisi indükler. SPA-4, sitotoksin sekresyonunda rol alır ve hücreyi apoptosise götürür. SPA-4'teki bir lokusun, makrofajlar içinde hayatta kalabilmek için gerekli olduğu bildirilmiştir (3, 17).

Salmonella Patojenite Adası-5 (SPA-5): tRNA *serT*'nin içerisine sokulmuş 7,6 kb'lık küçük bir lokustur. Tüm G+C içeriği, %43,6 olup, mozaik bir yapıya sahiptir. SPA-5; SPA-1 ve SPA-2 tarafından kodlanan Tip III Sekresyon Sisteminin, her iki efektör proteini; *sopB* ve *sigD*'yi kodlar. SPA-5, asıl enteropatogenezi ile ilişkili olup, inflamasyon ve hastalığın enterik fazı ile alakalı klorid sekresyonu için gereklidir (3, 4).

Salmonella Patojenite Adası-6 (SPA-6) veya Salmonella Kromozomal Adası (SKA): *Salmonella* Typhi genom sekansında 59 kb'lık lokus, SPI-6 (18) ve ardından *Salmonella* Typhimurium için de *Salmonella* Kromozomal Adası (19) olarak adlandırılmıştır. SPA-6, *aspV* tRNA geni içerisine sokulmuştur ve fimbrialar için saf gen kümesini ve invasini kodlayan pagN'yi içerir. *Salmonella* Typhimurium'da, *Salmonella* kromozomal adasının delesyonu, sistemik patogeneze üzerinde herhangi bir etki yapmazken, hücre kültürlerinde invazyonda azalışa neden olmuştur (19). SPA-6 homologları, *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ve *Yersinia pestis* genom sekanslarında da tespit edilmiştir, fakat fonksiyonu bilinmemektedir (4).

Salmonella Patojenite Adası-7 (SPA-7): SPA-7, *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Dublin, ve *Salmonella* Paratyphi C için spesifik bir lokustur. Bu lokus aynı zamanda *Salmonella* Typhi için Büyük Patojenite Adası (BPA; Major Pathogenicity Island; MPI) olarak adlandırılmaktadır (20). SPA-7, tRNA pheU'ya bitişik, 133 kb büyüklüğünde bir adadır (21). SPA-7 tarafından kodlanan en önemli virulens faktörü, bir kapsüler eksopolisakkarit olan Vi antijenidir (22). SPA-7 içinde, SPA-1'in kodladığı Tip III Sekresyon Sisteminin, *sopE* efektör proteinini kodlayan *sopE* fajı mevcuttur. Diğer taklitçi virulens faktörü (putative virulence factors), *pil* gen kümesi tarafından kodlanan tip IVB pilus'tur. SPA-7'nin genetik organizasyonu, oldukça komplekstir ve bu da, bu lokusun horizontal olarak kazanılan farklı elementlerden oluştuğunu işaret etmektedir. *Pil*, *tra*, ve *sam* genleri, SPA-7'nin konjugatif bir plasmid veya konjugatif bir transpozondan orijin aldığını işaret etmektedir. Pickard ve ark. (2003)'nün yaptığı çalışma, SPA-7'nin porsiyonlarının, bitki patojeni *Xanthomonas axonopodis pathovar citri* ve *P. aeruginosa* SG17M'yi de içine alan diğer birçok bakteride de bulunduğunu ortaya koymuştur (23). Ayrıca, *Salmonella* Typhi izolatlarında gözlemlenen Vi kapsül fenotipinin kaybı, SPA-7 lokusunun stabil olmadığını göstermektedir. Bitki patojeni, *Pseudomonas* ve *Salmonella enterica* arasındaki SPA-7 benzerliği, bu lokusun *Salmonella* ve diğer çevresel bakteriler arasındaki kontakla kazanıldığını göstermektedir (4, 23).

Salmonella Patojenite Adası-8 (SPA-8): SPA-8, *Salmonella* Typhi'nin genom sekansında, daha sonraları identifiye edilen bir adadır. Bu lokus, 6.8 kb

büyükliğinde ve *pheV* tRNA genine bitişiktir (18). Taklitçi virulens faktörleri, bakteriyosin genleridir fakat henüz bununla ilgili fonksiyonel bir veri mevcut değildir. İntegrasyonu kodlayan genin varlığı, SPA-8'in mobilitesine işaret etmektedir. Hensel ve ark. (2004) (4), SPI-8'in *Salmonella* Typhi için spesifik olduğunu bildirirken, Saroj ve ark. (2008) (24)'nün yaptıkları çalışmada; *Salmonella* Washington, *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Paratyphi A ve *Salmonella* Typhimurium'da SPA-8'i tespit edildiği ortaya konmuştur. Diğer serovarlar arasında yayılımı henüz açıklığa kavuşmamıştır (4).

Salmonella Patojenite Adası-9 (SPA-9): 16,281 bp'lık bu lokus, *Salmonella* Typhi kromozomunda lizojenik bir bakteriyofaja bitişik olarak lokalize olmuştur (18). SPI-9 tarafından kodlanan taklitçi virulens faktörleri; Tip I Sekresyon Sistemi ve RTX-benzeri proteindir. Bu lokus aynı zamanda *Salmonella* Typhimurium kromozomunda da mevcuttur, fakat RTX-benzeri toksinin ORF'si bir pseudogen olarak gözükmemektedir. SPA-9'un bölümleri ve bitişik bakteriyofaj genomunun diğer serovarlar ve *Salmonella bongori* tamamlanmamış genom sekansında bulunması, bu adanın korunmuş dağılımını göstermektedir (4).

Salmonella Patojenite Adası-10 (SPA-10): SPA-10, tRNA *leuX*'ta lokalize olan 32.8 kb'lık bir insertiyondur. Ada içerisinde, aynı zamanda kriptik bir bakteriyofaj mevcuttur (18). SPA-10 tarafından kodlanan bilinen virulens faktörleri sef fimbriyalardır. Sef fimbriyalarının yayılımının, *Salmonella* Typhi ve *Salmonella* Enteritidis serovarları ile sınırlı olması, konak spesifitesini belirleyen bir faktör olarak kabul görmüştür (25). Ayrıca Saroj ve ark. (2008) (24), inceledikleri 42 *Salmonella* Typhimurium izolatının 3'ünde SPA-10'u tespit etmişlerdir. SPA-10'un dağılımında bakteriyofajın rolü ise henüz açıklığa kavuşmamıştır (4).

Sonuç

SPA'ların patogeneze katkısı oldukça farklı olmasına rağmen, SPA'lar arasında pek çok ortak motif mevcuttur. Sonuç olarak, çok sayıda patojenite adasının kazanımı, mikroorganizmanın infeksiyon oluşturmada oldukça başarılı patojen özelliğe ulaşmasıyla, *Salmonella enterica* evriminde oyun kurucu (pivot) vazifesi görmektedir. *Salmonella* patojenite adalarının fonksiyonlarının açıklığa kavuşması

ve diğer mobil elementlerle etkileşimi, *Salmonella enterica*'nın virulensinin moleküler mekanizmasını gün ve gün daha fazla anlamamıza yol açacaktır.

Kaynaklar

- Schmidt H, Hensel M, (2004). *Pathogenicity islands in bacterial pathogenesis*. Clin Microbiol Rev. 17, 14-56.
- Groisman EA, Ochman H, (1996). *Pathogenicity islands: bacterial evolution in quantum leaps*. Cell. 87, 791-794.
- Sandra LM, Brumell JH, Pfeifer CG, Finlay BB, (2000). *Salmonella pathogenicity islands: big virulence in small packages*. Microb and Infec. 2, 145-156.
- Hensel M, (2004). *Evolution of pathogenicity islands of Salmonella enterica*. Int J Med Biol. 291, 95-102.
- Collazo CM, Galan JE, (1997). *The invasion-associated type-III protein secretion system in Salmonella*. Gene. 192, 51-59.
- Groisman EA, Ochman H, (1997). *How Salmonella became a pathogen*. Trends in Microbiol. 5, 343-349.
- Suarez M, Rüssmann, (1998). *Molecular mechanisms of Salmonella invasion: the type III secretion system of the pathogenicity island I*. Microbiol. 1, 197-204.
- Jones BD, Falkow S, (1994). *Identification and characterization of a Salmonella typhimurium oxygen-regulated gene required for bacterial internalization*. Infect Immun. 62, 3745-3752.
- Fu Y, Galan JE, (1998). *The Salmonella typhimurium tyrosine phosphatase SptPis translocated into host cells and disrupts the actin cytoskeleton*. Mol Microbiol. 27, 359-368.
- Hensel M, Shea JE, Baumler AJ, Gleeson C, Blattner FR, Holden DW, (1997). *Analysis of boundaries of Salmonella pathogenicity island 2 and the corresponding chromosomal region of Escherichia coli K-12*. J Bacteriol. 179, 1105-1111.
- Hensel M, Nikolaus T, Egelseer C, (1999a). *Molecular and functional analysis indicates mosaic structure of Salmonella pathogenicity Island 2*. Mol Microbiol. 31, 489-498.
- Hensel M, Hinsley AP, Nikolaus T, Sawers G, Berks BC, (1999b). *The genetic basis of Salmonella Typhimurium*. Mol Microbiol. 32, 275-288.
- Hensel M, Shea JE, Waterman SR, Mundy R, Nikolaus T, Banks G, Vazquez-Torres A, Gleeson C, Fang FC, Holden DW, (1998). *Genes encoding putative effector proteins of the type III secretion system of Salmonella pathogenicity island 2 are required for bacterial virulence and proliferation in macrophages*. Mol Microbiol. 30, 163-174.
- Blanc-Potard AB, Solomon F, Kayser J, Groisman EA, (1999). *The SPI-3 pathogenicity islands of Salmonella enterica*. J Bacteriol. 181, 998-1004.
- Amavisit P, Lightfoot D, Browning GF, Markham PF, (2003). *Variation between pathogenic serovars within Salmonella pathogenicity islands*. J Bacteriol. 185, 3624-3635.
- Wong KK, McClelland M, Stillwell LC, Sisk EC, Thurston SJ, Saffer JD, (1998). *Identification and sequence analysis of a 27-kilobase chromosomal fragment containing a Salmonella pathogenicity island located at 92 min on the chromosome map of Salmonella enterica serovar typhimurium LT2*. Infect Immun. 66, 3365-3371.
- Chen LM, Kaniga K, Galan JE, (1996). *Salmonella spp. are cytotoxic for cultured macrophages*. Proc Natl Acad Sci. USA. 93, 4197-4201.
- Parkhill J, Dougan G, James KD, Thomson NR, Bentley SD, Holden MT, Sebaihia M, Baker S, Basham D, Brooks K, Chillingworth T, Connor P, Cronin A, Davis P, Davies RM, Dowd L, White N, Farrar J, Feltwell T, Hamlin N, Haque A, Hien TT, Holroyd S, Jagels K, Krogh A, Larsen TS, Leather S, Moule S, O'Gara P, Parry C, Quail M, Rutherford K, Simmonds M, Skelton J, Stevens K, White head S, Barrell BG, (2001). *Complete genome sequence of a multiple drug resistant Salmonella enterica serovar Typhi CT18*. Nature. 413,848-852
- Folkesson A, Lofdahl S, Normark S, (2002). *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. 153, 537-545.
- Zhang XL, Morris C, Hackett J, (1997). *Molecular cloning, nucleotide sequences, and function of a site-specific recombinase encoded in the major 'pathogenicity island' of Salmonella Typhi*. Gene. 202, 139-146.
- Hansen-Wester I, Hensel M, (2002). *Genome based identification of chromosomal regions specific for Salmonella spp*. Infect Immun. 70, 2351-2360.
- Seth-Smith HMB, (2008). *SPI-7: Salmonella's Vi-encoding pathogenicity island*. J. Infect. Developing Countries. 2, 267-271.
- Pickard D, Wain J, Baker S, Line A, Chohan S, Fookes M, Barron A, Gaora PO, Chabalgoity JA, Thanky N, Scholes C, Thomson N, Quail M, Parkhill J, Dougan G, (2003). *Composition, acquisition, and distribution of the Vi exopolysaccharide-encoding Salmonella enterica pathogenicity island SPI-7*. J Bacteriol. 185, 5055-5065.
- Saroj SD, Shashidhar R, Karani M, Bandekar JR, (2008). *Distribution of Salmonella pathogenicity island SPI-8 and SPI-10 among different serotypes of Salmonella*. J Med Microbiol, 57, 424-427.
- Townsend SM, Kramer NE, Edwards R, Baker S, Hamlin N, Simmonds M, Stevens K, Maloy S, Parkhill J, Dougan G, Baumbler AJ, (2001). *Salmonella enterica serovar Typhi possesses a unique repertoire of fimbrial gene sequences*. Infect Immun. 69, 2894-2901.