

DOI: 10.13376/j.cblls/2021026

文章编号: 1004-0374(2021)02-0231-07

## 沙门氏菌I型菌毛研究进展

王思权<sup>#</sup>, 丁雪燕<sup>#</sup>, 朱国强<sup>\*</sup>

(扬州大学兽医学院, 江苏省动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心,  
教育部农业与农产品安全国际合作联合实验室, 扬州 225009)

**摘要:** 据WHO估计, 全球每年有数十亿人患食源性疾病, 其中由沙门氏菌感染引起的死亡就超过23万人。在沙门氏菌众多的毒力因子中, 菌毛在该病原体感染过程中发挥了不可或缺的作用。菌毛(又称纤毛)是细菌表面的丝状蛋白附属物, 是细菌对宿主细胞产生作用和造成感染的关键因子。其中, I型菌毛是肠杆菌科成员(包括沙门氏菌)中最常见的菌毛之一, 对于细菌启动和发挥致病作用至关重要。鉴于I型菌毛对沙门氏菌的重要性, 现就沙门氏菌I型菌毛的结构、表达调控、致病性及其与其他毒力因子的相互作用等方面展开讨论, 旨在为靶向I型菌毛来研究沙门氏菌的致病机理提供一定的理论参考。

**关键词:** 沙门氏菌; I型菌毛; 结构; 调控; 生物学功能

中图分类号: Q932; S852.612 文献标志码: A

## The research progress of *Salmonella* type I fimbriae

WANG Si-Quan<sup>#</sup>, DING Xue-Yan<sup>#</sup>, ZHU Guo-Qiang<sup>\*</sup>

(College of Veterinary Medicine, Jiangsu Co-innovation Center for Prevention and Control of Important Animal Infectious Diseases and Zoonoses, Joint International Research Laboratory of Agriculture and Agri-Product Safety, the Ministry of Education of China, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China)

**Abstract:** Based on the data from WHO, billions of people worldwide suffer from foodborne diseases each year, of which 230 000 die from *Salmonella* infection. Among *Salmonella* virulent factors, fimbriae play a significant role in *Salmonella*-related infection. Fimbriae (also known as cilium) are a kind of filamentous protein presenting on bacterial surface, which are responsible for bacteria-host interaction and infection. As one of the most common fimbriae in enterobacteriaceae (including *Salmonella*), type I fimbriae are crucial to initial attachment and pathogenic infection of bacteria. Considering the importance of *Salmonella* type I fimbriae, this review mainly focused on the structure, expression regulation, interactions with other virulent factors and pathogenicity of type I fimbriae. The aim of this review is to provide a systematic theoretical reference for targeting type I fimbriae to explore the pathogenic mechanism of *Salmonella*.

**Key words:** *Salmonella*; type I fimbriae; structure; regulation; biological function

沙门氏菌是一类常见的食源性病原体, 包括2 600多种血清型<sup>[1]</sup>, 其宿主广泛, 可感染人类、畜禽等, 通常经由污染的肉制品、乳制品等途径进入

人或动物肠道, 从而引发疾病<sup>[2]</sup>。沙门氏菌表面存在很多与致病性相关的菌毛黏附素, 可以促进细菌黏附于靶细胞。值得注意的是, 在众多菌毛黏附素

收稿日期: 2020-06-19; 修回日期: 2020-07-18

基金项目: 江苏省重点研发计划项目(现代农业)(BE2017-342); 江苏省自然科学基金项目(BK20150442); 江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX19\_2116)

<sup>#</sup>共同第一作者

<sup>\*</sup>通信作者: E-mail: yzgzhu@yzu.edu.cn

中,对甘露糖残基具有结合特异性的I型菌毛普遍存在于沙门氏菌中,在80%以上的沙门氏菌临床分离株中均可检测到I型菌毛的表达。同时,沙门氏菌I型菌毛在分子水平和结构上都表现出高度的属内保守性。本文结合国内外最新研究进展,对沙门氏菌I型菌毛的基因组成、表达调控和致病性等进行综述。

## 1 I型菌毛的形态结构、基因组成与装配

### 1.1 形态结构

沙门氏菌I型菌毛由亚单位蛋白通过非共价键结合形成中空的螺旋结构,可与真核细胞表面上含甘露糖的糖蛋白受体发生凝集反应,其直径在7~100 nm之间。沙门氏菌表面I型菌毛的数量通常可达30根,而在体外表达的菌毛数量只有体内表达的10% (图1)<sup>[3-4]</sup>。I型菌毛在沙门氏菌感染宿主的过程中为细菌的定植和存活提供了支持,比如其可以激发细菌趋向上皮细胞,或结合于组织蛋白上的特异性受体。

### 1.2 基因组成

I型菌毛由*fim*基因簇编码,该基因簇由*fimA*、*fimI*、*fimC*、*fimD*、*fimH*、*fimF*、*fimZ*、*fimY*、*fimW*和*stm0551*基因组成(图2)<sup>[5]</sup>,此外还含有一个转运精氨酸的RNA (tRNA-Arg)。 *fim*基因簇中前6个基因负责编码结构蛋白和装配蛋白,而*fimZ*、*fimY*、*fimW*是独立的调控基因<sup>[6]</sup>。在上述基因编码的产物

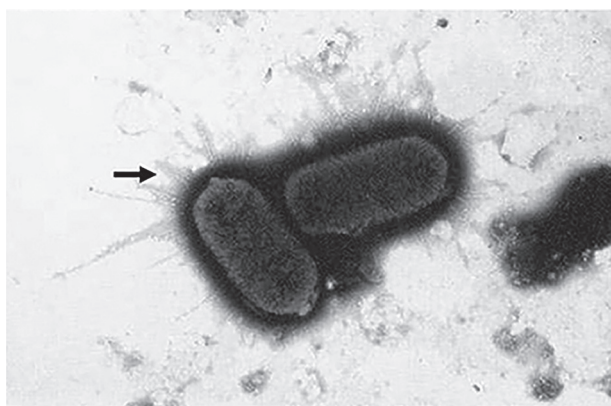


图1 鼠伤寒沙门氏菌LB5010的I型菌毛(黑色箭头所示)电镜图(20 000 ×)<sup>[4]</sup>

中, *FimZ*、*FimY*、*FimW*和STM0551与I型菌毛的转录调控有关, tRNA-Arg也可以在转录水平上调控I型菌毛的表达。I型菌毛通常由500~3 000个*FimA*亚单位组成,且在其顶端有一个凝集素样蛋白*FimH*。*FimH*是I型菌毛与真核细胞表面糖蛋白携带的高甘露糖寡糖结合的关键成分。

### 1.3 装配

I型菌毛的组装是由伴侣-推进途径(chaperone-usher pathway)<sup>[7]</sup>完成的,每个参与I型菌毛组装的蛋白质都含有信号肽。其中, *FimA*、*FimF*、*FimH*含有与*FimC*疏水槽互补的N端和C端, *FimC*作为*FimA*、*FimF*、*FimH*的伴侣蛋白在菌毛合成过程中协助蛋白质的折叠和组装并防止蛋白质在周质中的过早聚合。*FimD*是促进菌毛亚单位组装的外膜伴侣蛋白,负责将蛋白质运送至胞外。I型菌毛表达所需的蛋白质都由N端和C端供体链相互连接<sup>[8]</sup>。

I型菌毛的组装由形成*FimC*-*FimF*复合物开始,接着连接*FimD*。*FimC*连接的*FimH*的C端延伸段与*FimF*的N端延伸段相互交换,从而得到*FimH*-*FimF*复合物。之后, *FimA*通过不停地进行供体链交换而得以延长。在此过程中,由于菌毛基因的协调作用,缺少*fimA*、*fimF*、*fimH*中的任何一个基因都会抑制I型菌毛的表达<sup>[5]</sup>。此外,适当比例的*fim*基因也是产生I型菌毛的必要条件,因为过量的*FimA*可能会导致周质伴侣蛋白的饱和,阻碍*FimF*/*FimC*或*FimH*/*FimC*复合物的形成,从而导致I型菌毛不能成功表达。

## 2 I型菌毛的调控

### 2.1 直接调控

在沙门氏菌中, *FimZ*、*FimY*和*FimW*通过调节*fimA*启动子而控制*fim*操纵子的表达,还有一种调节基因*fimU*通过编码tRNA分子而影响I型菌毛的表达(图3)<sup>[9-10]</sup>。此外, tRNA-Arg对于*fimY* mRNA的有效翻译也是必不可少的,且*FimY*第7位的精氨酸是激活*FimZ*的关键因素<sup>[9,11]</sup>。*FimZ*促进I型菌毛的表达并抑制鞭毛的合成,其能够结合*fimA*转录起始位点的上游区域(从-47到-98核苷酸)<sup>[12-13]</sup>。*FimZ*只有在第2个调节剂*FimY*存在的情况下才能激活*fimA*启动



图2 沙门氏菌I型菌毛*fim*基因簇示意图<sup>[5]</sup>

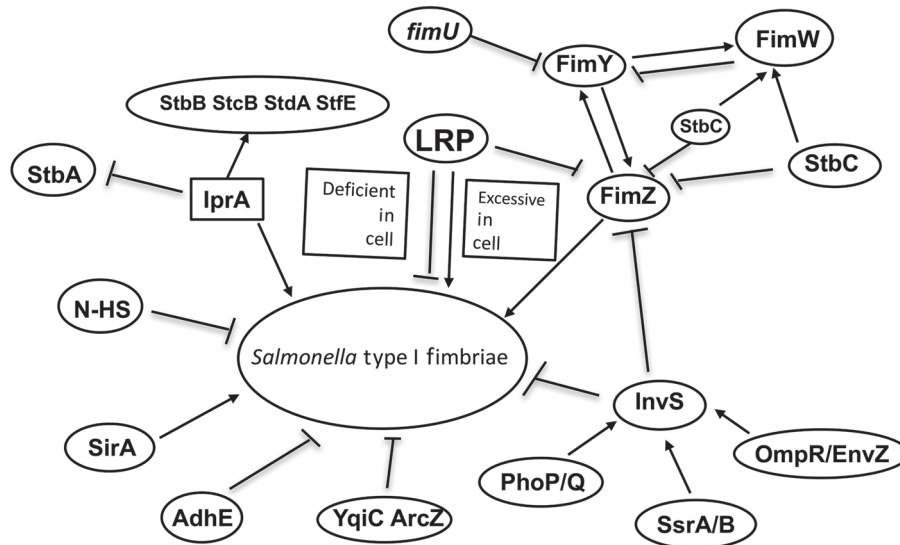


图3 影响沙门氏菌I型菌毛表达的调控因子

子。Kuan等<sup>[11]</sup>研究发现, FimY和FimZ可以交叉激活彼此的启动子区域, 然后通过两种蛋白质的积聚而强烈刺激I型菌毛的表达。若将*fimZ*基因克隆到多拷贝质粒中, FimY的表达量会增多。另一方面, FimY能够诱导*fimW*的表达, 从而抑制*fimY*启动子区域( $P_{fimY}$ )<sup>[12]</sup>。

FimW作为I型菌毛表达的阻遏物, 其在沙门氏菌菌毛生长不良或无菌毛时表达会上升。Klasa等<sup>[14]</sup>发现, 当沙门氏菌在固体培养基中生长时, FimW的表达量非常高。与FimY一样, 尽管FimW中存在公认的DNA结合位点, 但目前还未证明FimW和*fimA*启动子区域之间存在直接的相互作用。然而, FimW与FimZ的直接关系已经被证实, FimW通过阻止FimZ与*fimA*启动子( $P_{fimA}$ )结合, 从而在FimZ诱导的I型菌毛*fimA*启动子的激活中起到调节作用<sup>[13]</sup>。

## 2.2 整体调控

沙门氏菌I型菌毛的表达还可以通过参与代谢的转录因子或毒力因子进行整体调控。在此主要介绍与*lrp*、*sirA*、*iprA*、*stbC*、*yqiC*、*invS*、*arcZ/hfq*和*adhE*有关的蛋白质产物如何调控I型菌毛的表达(图3)。

### 2.2.1 正向调控

亮氨酸反应性调节蛋白(Lrp)是一种18.8 kDa的DNA结合蛋白, 是正向调节沙门氏菌I型菌毛的关键因子。鼠伤寒沙门氏菌的Lrp阴性突变体不能表达I型菌毛, 这是因为Lrp可以通过替代组蛋白样核昔酸结构(N-HS)而直接影响了*fimZ*的表达。N-HS是一种通过结合于*fimZ*启动子而对革兰氏阴性细菌进

行全局负调控的蛋白质。这种激活或抑制取决于细胞中的Lrp水平, Lrp过量或不足都会抑制沙门氏菌I型菌毛的表达<sup>[15]</sup>。而Lrp的表达水平也与细胞的营养状况息息相关, 这间接地影响了沙门氏菌I型菌毛的表达。此外, 参与沙门氏菌生物被膜形成的*sirA*也正向调控I型菌毛的表达<sup>[16]</sup>。由于SirA可以直接与 $P_{fimA}$ 结合, 因此, 该蛋白质在*fim*操纵子的起始转录和沙门氏菌I型菌毛的表达中是必不可少的。鼠伤寒沙门氏菌中的*iprA*是另一个促进I型菌毛表达的基因, 且其在肠杆菌科中高度保守。

### 2.2.2 负向调控

已经证实, 在沙门氏菌中*arcZ*和*yqiC*可以抑制I型菌毛的表达<sup>[17]</sup>。*arcZ*和*yqiC*是不同菌毛系统之间相互作用的典型例子。*ArcZ*是一种参与细菌生物被膜形成的蛋白质, 它通过介导I型菌毛和卷曲菌毛之间的转换而在I型菌毛的表达中发挥作用, *arcZ*的缺失可以上调I型菌毛的表达<sup>[18]</sup>。*yqiC*是一种在细菌感染宿主细胞早期阶段负责定植和侵袭的基因。将原本不具有I型菌毛的沙门氏菌SL1344菌株构建为*yqiC*缺失株后发现其可以表现出显著的凝集现象。因此, *yqiC*可以负向调节I型菌毛的表达<sup>[19]</sup>。此外, InvS是调控沙门氏菌侵袭的重要sRNA, 它通过降低FimZ的表达水平, 抑制I型菌毛的表达<sup>[20]</sup>。

## 2.3 其他调控因素

除了以上调控因素, 沙门氏菌I型菌毛的表达还受到培养条件、相变(phase variation)等因素的影响。Duguid等<sup>[21]</sup>研究发现, 沙门氏菌在固体培养基中培养时不会产生I型菌毛, 但在液体培养基中静

置时I型菌毛的表达与生长时间和传代次数呈正相关。此外, I型菌毛的表达还可能受到其他环境因素的影响, 如参与碳水化合物代谢的发酵性酒精乙醇脱氢酶(AdhE)会抑制I型菌毛的表达<sup>[4]</sup>。除此之外, 培养条件的不同也会导致沙门氏菌表型的改变(又称相变, 包括“on”相和“off”相), 其中最突出的一个特征就是I型菌毛*fim*操纵子的mRNA受到影响。如沙门氏菌798菌株具有两种相变表型, 且两种表型之间能够以相当高的频率自由切换<sup>[22]</sup>。相变的发生不仅影响I型菌毛的表达, 还会调节O抗原特异链的长度以及影响细菌对补体的敏感性。

#### 2.4 I型菌毛与其他毒力因子的相互调节

沙门氏菌在感染过程中, 其运动、黏附、侵袭和存活时间等受到多种毒力因子的影响和调控。除了I型菌毛, 鞭毛和III型分泌系统(type III secretion system, T3SS)毒力岛I (pathogenicity island I, SPI-1)也参与了沙门氏菌的致病过程。首先, 沙门氏菌利用鞭毛游动到侵袭位点, 然后表达T3SS SPI-1, 最后表达I型菌毛, 在此过程中最重要的调节因子是鞭毛调节子FliZ<sup>[23]</sup>。Saini等<sup>[6]</sup>发现, 鞭毛调节因子FliZ通过抑制FimZ的转录, 从而抑制I型菌毛基因的表达, 这表明I型菌毛、鞭毛与SPI-1之间的表达形成动态平衡并构成一个相互调节的系统。此外, 沙门氏菌I型菌毛还可以影响其他毒力因子的表达, 比如激活的*fim*操纵子通过调节CsrA活性抑制了质粒编码的菌毛(Pef)的表达<sup>[24]</sup>。另外, 多顺反子*fimAICDHF* mRNA与CsrA(一种全局转录后调节剂)的结合也会降低CsrA活性, 从而抑制其对Pef表达的正向调控。

### 3 I型菌毛的生物学功能

#### 3.1 介导黏附

I型菌毛是介导细菌黏附到肠上皮细胞的重要黏附素之一<sup>[25]</sup>。虽然沙门氏菌I型菌毛的主要亚单位是FimA, 但其黏附性还是取决于位于菌毛顶部的FimH<sup>[26]</sup>。研究发现, 肠炎沙门氏菌的FimH黏附素与130 kDa的靶细胞膜蛋白结合, 而霍乱沙门氏菌和都柏林沙门氏菌的FimH黏附素与约55 kDa的靶细胞膜蛋白结合。对鼠伤寒沙门氏菌研究表明, 表达I型菌毛的菌株对HeLa细胞的黏附和侵袭能力明显超过不表达I型菌毛的菌株<sup>[27]</sup>。在动物宿主中, 鼠伤寒沙门氏菌通过I型菌毛与Peyer结结合并主动侵入肠道上皮层, 然后穿越上皮的细菌被巨噬细胞吞噬, 并能在巨噬细胞中生存和复制, 最终传播到

肠系膜淋巴结、脾脏和肝脏<sup>[28]</sup>。此外, 沙门氏菌还可以黏附于红细胞上的血型抗原, 因为红细胞上的糖鞘脂存在于其糖链的末端<sup>[29]</sup>。

#### 3.2 介导侵袭

I型菌毛可以影响沙门氏菌对动物肠道、Peyer结、血液、肝脏、脾脏等组织的侵袭能力<sup>[30]</sup>, 且感染途径不同, I型菌毛对沙门氏菌侵袭能力的影响有显著差异。杨维红<sup>[31]</sup>将表达I型菌毛的沙门氏菌与不能表达I型菌毛的沙门氏菌等量混合后口服免疫小鼠, 发现表达I型菌毛的沙门氏菌侵袭力显著低于不表达I型菌毛的沙门氏菌。这可能是由于I型菌毛在体内介导沙门氏菌与树突状细胞的直接作用, 而造成了细菌的持续感染; 或者表达I型菌毛的沙门氏菌一旦侵袭动物机体, 便被限制在树突状细胞中, 从而降低了其侵袭宿主的能力。但若以尾静脉注射的方式感染小鼠, 表达I型菌毛的沙门氏菌侵袭能力比不表达I型菌毛的沙门氏菌要强。此外, I型菌毛还可以提升沙门氏菌对宿主的侵袭效率。如口服途径感染小鼠时, 表达I型菌毛的肠炎沙门氏菌侵袭BALB/c小鼠各个脏器的时间远远短于不表达I型菌毛的肠炎沙门氏菌<sup>[32]</sup>。

另外, I型菌毛还影响了细菌对侵袭宿主的特异性, 很多禽致病性沙门氏菌很难感染哺乳类动物<sup>[33]</sup>。如无甘露糖敏感性血凝现象的沙门氏菌Gallinarum和Pullorum血清型有严格的禽类宿主限制性, 它们无法黏附并侵入哺乳动物的细胞。但将这两种沙门氏菌构建成表达I型菌毛的重组菌后, 它们对人上皮细胞HEp-2的侵袭能力可分别增强20倍和60倍<sup>[34]</sup>。可见I型菌毛可以影响沙门氏菌侵袭的宿主特异性<sup>[35]</sup>。

#### 3.3 参与生物被膜形成

在自然环境中, 沙门氏菌可以在生物和非生物表面上形成生物被膜, 这不但可以抵抗不利的环境条件(如干燥和极端温度等), 还能使细菌获得抵抗抗菌药物和逃避宿主防御的能力<sup>[36]</sup>。从基因角度解释, 调节I型菌毛的*sirA*基因组成BarA/SirA双组分系统的同源基因, 这不仅影响沙门氏菌生物被膜形成, 还对其毒力具有重要作用。如伤寒沙门氏菌可在无症状的人类宿主内借助I型菌毛在胆结石表面形成生物被膜而存活, 从而导致抗生素治疗无法清除无症状宿主中的病原体<sup>[37]</sup>。此外, 非伤寒性沙门氏菌也可以在实验室条件下的胆结石上定植并形成生物被膜。沙门氏菌在动物宿主之外形成生物被膜的能力, 促进了其存活的持久性, 使它成为食源性

和水源性细菌性肠胃炎的主要原因之一。

### 3.4 免疫原性

在细菌感染过程中, 菌毛的表达一方面有益于细菌的存活和定植, 但同时由于菌毛携带了大量拷贝的亚单位, 所以, 其也会成为宿主免疫应答的目标<sup>[38]</sup>。根据菌毛的免疫原性研发的疫苗都是通过阻碍细菌和肠黏膜的接触来保护宿主的<sup>[39]</sup>。胰分泌颗粒膜主要糖蛋白(glycoprotein 2, GP2)是一种沙门氏菌I型菌毛受体, 它被认为是位于M细胞上的细菌抗原的转录受体, 其参与对一些特定细菌的黏膜免疫应答<sup>[40]</sup>。FimH阳性鼠伤寒沙门氏菌通过M细胞易位导致肠系膜淋巴结中细菌数量增加, 并对这些细菌表达的抗原产生免疫反应<sup>[41]</sup>。而在猪肠道细胞中表达的猪霍乱沙门氏菌I型菌毛FimH黏附素的特异性受体为钙网蛋白。此外, FimH还是TLR4识别的一种与病原体相关的鼠伤寒沙门氏菌分子模式, 在受感染巨噬细胞的促炎细胞因子表达中起重要作用<sup>[42]</sup>。

## 4 总结和展望

沙门氏菌从第一次被发现至今已有近80年的历史, 相关研究不胜枚举。在这篇文章中, 主要介绍了沙门氏菌I型菌毛的组成、表达的调控、与其他毒力因子的相互影响及其在细菌感染宿主时发挥的作用。I型菌毛作为沙门氏菌非常重要的黏附因子, 有许多未知探索研究领域。

首先, 由于I型菌毛在沙门氏菌中的普遍存在, 可以将其制为抗原免疫得到相应抗体, 用来预防和治疗沙门氏菌引起的感染。作为I型菌毛的主要亚单位FimA, 若以其为靶标, 构建高度特异性及亲和力的适配体, 则可以对食品或环境中的沙门氏菌进行快速检测; 或将其适配体连接药物, 研发靶向药则可以降低细菌耐药产生的风险。如研发能够阻断纤维黏附蛋白结合位点以终止沙门氏菌与宿主细胞的直接结合, 则可以缓解目前对抗生素滥用的压力<sup>[43]</sup>。其次, 沙门氏菌感染不仅需要特定宿主表达的特异性识别受体, 还需要病原菌表达特殊的蛋白质。位于I型菌毛顶端的FimH结构上的微小差异很可能引起其黏附特异性, 并可能决定不同血清型对不同物种和组织的黏附趋向性。利用I型菌毛与特定宿主表达的特异性识别受体结合这一特性, 可以为防治猪沙门氏菌感染提供新思路。

此外, 若能抑制沙门氏菌感染的第一步即黏附宿主细胞, 或可以干扰介导黏附的I型菌毛顶端的

FimH, 则可以很大程度上阻断沙门氏菌的感染<sup>[44]</sup>。但是如何在宿主体内可以干扰FimH甚至I型菌毛的表达还需要进一步探究。菌毛相变是细菌的一种免疫逃逸机制, 其中缺乏菌毛结构(off相变体)的细菌可以逃避宿主的免疫反应, 并且因为它们表现出其他的毒力因子, 则在宿主体内也可以建立感染。所以, 预测菌毛是否与其他毒力因子有相互作用也是有效地防止相变作为沙门氏菌逃避免疫机制的先决条件。除了了解黏附机制外, 还需要进一步研究细菌的受体, 以有效防止沙门氏菌感染。因此, 如果可以在今后的研究中调节I型菌毛的相变, 使其功能不能成功展现, 可能会成为防治沙门氏菌感染的有效措施。

### [参 考 文 献]

- [1] Park CJ, Andam CP. Distinct but intertwined evolutionary histories of multiple *Salmonella enterica* subspecies. *mSystems*, 2020, 5: e00515-19
- [2] 王文彬. 乳及乳制品中主要食源性致病菌的免疫快速检测方法研究[D]. 无锡: 江南大学, 2017
- [3] 张成栋. I型菌毛介导鼠伤寒沙门氏菌对小鼠的毒力及对抗原递呈细胞侵袭力的研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2009
- [4] Chuang YC, Wang KC, Chen YT, et al. Identification of the genetic determinants of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium that may regulate the expression of the type 1 fimbriae in response to solid agar and static broth culture conditions. *BMC Microbiol*, 2008, 8: 126
- [5] Zeiner SA, Dwyer BE, Clegg S. FimA, FimF, and FimH are necessary for assembly of type 1 fimbriae on *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Infect Immun*, 2012, 80: 3289-96
- [6] Saini S, Pearl JA, Rao CV. Role of FimW, FimY, and FimZ in regulating the expression of type I fimbriae in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *J Bacteriol*, 2009, 191: 3003-10
- [7] Dufresne K. Functional analysis of the chaperone-usher fimbrial gene clusters of serovar Typhi. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 26
- [8] Remaut H, Rose RJ, Hannan TJ, et al. Donor-strand exchange in chaperone-assisted pilus assembly proceeds through a concerted  $\beta$  strand displacement mechanism. *Mol Cell*, 2006, 22: 831-42
- [9] Tinker JK, Clegg S. Control of *fimY* translation and type 1 fimbrial production by the arginine tRNA encoded by *fimU* in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Mol Microbiol*, 2001, 40: 757-68
- [10] Clouthier SC, Collinson SK, White AP, et al. tRNA(Arg) (*fimU*) and expression of SEF14 and SEF21 in *Salmonella* Enteritidis. *J Bacteriol*, 1998, 180: 840-5
- [11] Kuan NL, Yeh KS. Arginine within a specific motif near

- the N-terminal of FimY is critical for the maximal production of type 1 fimbriae in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Microbiologyopen*, 2019, 8: e00846
- [12] Clegg S, Hughes KT. FimZ is a molecular link between sticking and swimming in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *J Bacteriol*, 2002, 184: 1209-13
- [13] Kolenda R, Ugorski M, Grzymajło K. Everything you always wanted to know about *Salmonella* type 1 fimbriae, but were afraid to ask. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1017
- [14] Klasa B, Kędzierska AE, Grzymajło K. Pre-growth culture conditions affect type 1 fimbriae-dependent adhesion of *Salmonella*. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 4206
- [15] Baek CH, Kang HY, Roland KL, et al. Lrp acts as both a positive and negative regulator for type 1 fimbriae production in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *PLoS One*, 2011, 6: e26896
- [16] Teplitski M, Al-Agely A, Ahmer BMM. Contribution of the SirA regulon to biofilm formation in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Microbiology*, 2006, 152: 3411-24
- [17] Monteiro C, Papenfort K, Hentrich K, et al. Hfq and Hfq-dependent small RNAs are major contributors to multicellular development in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *RNA Biol*, 2012, 9: 489-502
- [18] Papenfort K, Said N, Welsink T, et al. Specific and pleiotropic patterns of mRNA regulation by ArcZ, a conserved, Hfq-dependent small RNA. *Mol Microbiol*, 2009, 74: 139-58
- [19] Wang KC, Huang CH, Ding SM, et al. Role of *yqjC* in the pathogenicity of *Salmonella* and innate immune responses of human intestinal epithelium. *Front Microbiol*, 2016, 7: 1614
- [20] Wang L, Cai X, Wu S, et al. InvS coordinates expression of PrgH and FimZ and is required for invasion of epithelial cells by *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *J Bacteriol*, 2017, 199: e00824-16
- [21] Duguid JP, Anderson ES, Campbell I. Fimbriae and adhesive properties in *Salmonellae*. *J Pathol Bacteriol*, 1966, 92: 107-38
- [22] Isaacson RE, Kinsel M. Adhesion of *Salmonella* Typhimurium to porcine intestinal epithelial surfaces: identification and characterization of two phenotypes. *Infect Immun*, 1992, 60: 3193-200
- [23] Westerman TL, Lydia B, Andrews-Polymeris HL, et al. The *Salmonella* type-3 secretion system-1 and flagellar motility influence the neutrophil respiratory burst. *PLoS One*, 2018, 13: e0203698
- [24] Sterzenbach T, Nguyen KT, Nuccio SP, et al. A novel CsrA titration mechanism regulates fimbrial gene expression in *Salmonella* Typhimurium. *EMBO J*, 2013, 32: 2872-83
- [25] Althouse C, Patterson S, Fedorka-Cray P, et al. Type 1 fimbriae of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium bind to enterocytes and contribute to colonization of swine *in vivo*. *Infect Immun*, 2003, 71: 6446-52
- [26] Grzymajło K, Ugorski M, Kolenda R, et al. FimH adhesin from host unrestricted *Salmonella* Enteritidis binds to different glycoprotein ligands expressed by enterocytes from sheep, pig and cattle than FimH adhesins from host restricted *Salmonella* Abortus-ovis, *Salmonella* Choleraesuis and *Salmonella* Dublin. *Vet Microbiol*, 2013, 166: 550-7
- [27] Horiuchi S, Inagaki Y, Okamura N, et al. Type 1 Pili enhance the invasion of *Salmonella* braenderup and *Salmonella* Typhimurium to HeLa cells. *Microbiol Immunol*, 1992, 36: 593-602
- [28] Wang SH, Yang DH, WU XJ, et al. Autotransporter MisL of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium facilitates bacterial aggregation and biofilm formation. *FEMS Microbiol Lett*, 2018, 365: 17
- [29] Wagner C, Hensel M. Adhesive mechanisms of *Salmonella enterica*. *Adv Exp Med Biol*, 2011, 715: 17-34
- [30] Guo A, Lasaro M A, Sirard J C, et al. Adhesin-dependent binding and uptake of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium by dendritic cells. *Microbiology*, 2007, 153: 1059-69
- [31] 杨维红. I型菌毛对鼠伤寒沙门氏菌体内侵袭能力的影响[D]. 武汉: 华中农业大学, 2007
- [32] Marta KB, Krzysztof G, Ugorski M. Type 1 fimbriae are important factors limiting the dissemination and colonization of mice by *Salmonella* Enteritidis and contribute to the induction of intestinal inflammation during *Salmonella* invasion. *Front Microbiol*, 2015, 6: 276
- [33] More S, Bøtner A, Butterworth A, et al. Assessment of listing and categorisation of animal diseases within the framework of the Animal Health Law (Regulation (EU) No 2016/429): *Salmonella* infection in poultry with serotypes of animal health relevance (*S. Pullorum*, *S. Gallinarum* and *S. arizonae*). *EFSA J*, 2017, 15: e04954
- [34] Wilson RL, Elthon J, Clegg S, et al. *Salmonella enterica* serovars Gallinarum and Pullorum expressing *Salmonella enterica* serovar Typhimurium type 1 fimbriae exhibit increased invasiveness for mammalian cells. *Infect Immun*, 2000, 68: 4782-5
- [35] Hurtado-Escobar GA, Olivier G, Raymond P, et al. H-NS is the major repressor of *Salmonella* Typhimurium Pef fimbriae expression. *Virulence*, 2019, 10: 849-67
- [36] Čabarkapa I, Čolović R, Đuragić O, et al. Anti-biofilm activities of essential oils rich in carvacrol and thymol against *Salmonella* Enteritidis. *Biofouling*, 2019, 35: 361-75
- [37] Borges KA, Furian TQ, Souza SN, et al. Biofilm formation by *Salmonella* Enteritidis and *Salmonella* Typhimurium isolated from avian sources is partially related with their *in vivo* pathogenicity. *Microb Pathog*, 2018, 118: 238-41
- [38] Loughman JA, Hunstad DA. Attenuation of human neutrophil migration and function by uropathogenic bacteria. *Microbes Infect*, 2011, 13: 555-65
- [39] Musa HH, Zhang WJ, Lv J, et al. The molecular adjuvant mC3d enhances the immunogenicity of FimA from type I fimbriae of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014, 47: 57-62
- [40] Kolenda R, Burdukiewicz M, Schiebel J, et al. Adhesion of *Salmonella* to pancreatic secretory granule membrane

- major glycoprotein GP2 of human and porcine origin depends on FimH sequence variation. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1905
- [41] Quan GM, Xia PP, Zhao J, et al. Fimbriae and related receptors for *Salmonella* Enteritidis. *Microb Pathog*, 2019, 126: 357-62
- [42] Mian MF, Lauzon NM, Andrews DW, et al. FimH can directly activate human and murine natural killer cells via TLR4. *Mol Ther*, 2010, 18: 1379-88
- [43] Fall-Niang NK, Sambe-Ba B, Seck A, et al. Antimicrobial resistance profile of *Salmonella* isolates in chicken carcasses in Dakar, Senegal. *Foodborne Pathog Dis*, 2019, 16: 130-6
- [44] Uchiya KI, Kamimura Y, Jusakon A, et al. *Salmonella* fimbrial protein FimH is involved in the expression of pro-inflammatory cytokines in a Toll-like receptor 4-dependent manner. *Infect Immun*, 2019, 87: e00881-18