

Mechanizmy chorobotwórczości *Campylobacter jejuni*

MARTA GRODZIK, AGNIESZKA SAŁAMASZYŃSKA, DANUTA KLIMUSZKO

Zakład Bakteriologii i Biologii Molekularnej Katedry Nauk Przedklinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW,
ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa

Grodzik M., Sałamaszyńska A., Klimuszko D.

Mechanisms of pathogenicity of *Campylobacter jejuni*

Summary

The gram-negative bacterium *Campylobacter jejuni* lives as a comensal organism in the intestines of many animal species, including cattle, swine and birds such as poultry. Therefore this microorganism is nonpathogenic for animals, but transmitted with food it becomes the causative agent of serious enteritis in humans. Contaminated meat, untreated water or raw milk are sources of infection. The primary route of its transmission is improperly handled or undercooked poultry. Clinical symptoms of campylobacteriosis are usually watery diarrhea to bloody diarrhea and occasionally fever. Some complications associated with enteritis, for instance Guillain-Barré syndrome, a disease of the peripheral nervous system, are potentially fatal. Inflammation and diarrhea result from the adherence of *C. jejuni* to the intestinal mucosa and eventually the invasion of human epithelial cells. The molecular mechanisms of virulence of *Campylobacter jejuni* are still not fully understood; however, the whole genome of that bacteria has been already sequenced. It has been generally accepted that *Campylobacter* genes are difficult to clone and analyze. The aim of this article was to present the characteristic features of *Campylobacter jejuni* as an important human enteric pathogen.

Keywords: *Campylobacter jejuni*, enteric pathogen, foodborne infection

Campylobacter jejuni jest bakterią kolonizującą przewód pokarmowy wielu gatunków zwierząt, zwłaszcza ptaków, u których występuje jako składnik flory komensalicznej. Przeniesiona na ludzi za pośrednictwem żywności, najczęściej nieodpowiednio przygotowanego do spożycia mięsa drobiowego, może stać się przyczyną zakażeń przewodu pokarmowego. Stwierdzono, iż blisko 100% tuszek drobiowych przeznaczonych do handlu jest zakażonych tą bakterią (24). Głównie gatunki uważane w ostatnich latach za przyczynę ostrego, bakteryjnego zapalenia jelit u ludzi na całym świecie to *C. jejuni* i *C. coli*. Według ogólnie dostępnych danych statystycznych izolowane są one częściej niż *Salmonella*. Choroba wywoływana przez *Campylobacter* spp. określana jest jako kampylobakterioza. Pierwsze symptomy pojawiają się zwykle pomiędzy 2. a 5. dniem po infekcji. Powszechnie występującymi objawami klinicznym są biegunka, bóle brzucha, gorączka, a także mdłości lub wymioty. Przypadki śmiertelne są rzadkie i zazwyczaj występują u bardzo małych dzieci, ludzi starszych lub u osób o obniżonej odporności, np. chorych na AIDS. Odnotowano także sporadycznie zaburzenia obwodowego układu nerwowego zwane syndromem Guillain-Barré (poliopodobny paraliż związany z degradacją mieliny, który może doprowadzić do dysfunkcji układu mięśniowego).

Po zakażeniu, w trakcie kolonizacji jelit gospodarza *Campylobacter jejuni* wytwarza wiele czynników wirulencji (27).

Ruchliwość i chemotaksja

Kolonizacja komórek nabłonka jelitowego wymaga przedostania się przez warstwę pokrywającego je śluzu. Ruchliwość bakterii uwarunkowana jest polarnie umieszczonymi rzęskami, co w połączeniu z ich spiralnym kształtem sprawia, że są zdolne do penetrowania bariery śluzowej (36). Rzęski *Campylobacter* zbudowane są z białka flagelliny, kodowanej przez geny *flaA* i *flaB*. Geny te w 95% są homologiczne, posiadają własne promotory, przy czym ekspresja genu *flaA* zachodzi na dużo wyższym poziomie niż *flaB* (18). Skonstruowane mutanty o fenotypie *flaA*⁻ *flaB*⁺ miały krótkie rzęski i utraciły zdolność ruchu (32), natomiast *flaA*⁺ *flaB*⁻ cechowały się jedynie zmniejszoną ruchliwością (33). Rzęski przeszły pozytywnie testy jako składniki podjednostkowej szczepionki u myszy, co podkreśla ważność tych organelli w procesie patogenezы (15).

Chemotaksja jest to zdolność do wykrywania i pościgu do lub w stronę przeciwną gradientu chemicznego. Zarówno ruchliwość, jak i chemotaksja są niezbędne w trakcie zasiedlania jelita przez *Campylobacter* i mutanty pozbawione tych cech nie były w stanie kolonizować komórek nabłonka jelita (26). *Campylobacter jejuni* jest przyciągany przez mucynę, L-fruktozę i L-serynę, natomiast odpychany przez kwasy żółciowe (10). Zidentyfikowano regulatorowy gen *cheY*, który ma wpływ na motorykę bakterii i prawdo-

podobnie reguluje także inne geny związane z wirulencją. Mutant *cheY* charakteryzował się większą adhezją i inwazyjnością niż dzikie szczepy, ale nie miał zdolności do kolonizowania jelit i wywoływania choroby (38). W zsekwencjonowanym genomie *C. jejuni* zidentyfikowano także kilka innych składników systemu chemotaktycznego, np. geny *cheA*, *cheV* i *cheW* (19).

Adhezja i inwazja

Ważnym etapem w patogenezie zakażeń *C. jejuni* jest przyłączenie się i przedostanie do wnętrza komórek gospodarza (36). W trakcie infekcji *Campylobacter* przechodzi przez warstwę błony śluzowej pokrywającej komórkę nabłonka, przyczepia się do tych komórek, a następnie do nich wnika. Inwazja komórek nabłonka jelitowego może prowadzić do zniszczenia śluzówki i zapalenia jelit, często obserwowanego w trakcie kamylobakteriozy. Nie jest jasne, czy rozwijające się zapalenie odgrywa bezpośrednią rolę w niszczeniu komórek jelitowych czy i/lub wpływa na występującą biegunkę. Eksperymenty prowadzone na szczepach *C. jejuni* pokazują, że ma on zdolności inwazyjne, chociaż cecha ta jest różna w zależności od szczepu (13). Stwierdzono też, że szczepy świeżo wyizolowane od chorych wykazują się wyższą inwazyjnością, która zmniejsza się podczas kolejnych pasażów na podłożach sztucznych (11).

Pierwszym zidentyfikowanym czynnikiem współdziałającym przy adhezji i inwazji bakterii były rzęski (7). Adhezja i inwazja są uzależnione od ruchliwości bakterii, mutanty z paraliżem rzęsek nie były w stanie wnikać do komórek. Wskazuje to na sposób, w jaki te organelle zaangażowane są w proces adhezji. Inne czynniki adhezyjne biorą udział w późniejszych etapach tego procesu (37). Uważa się również, że sam proces inwazji jest w stanie wywołać stan zapalny, bowiem w trakcie inwazji wytwarzanych jest szereg różnych czynników stanu zapalnego, między innymi interleukina 8 (9). Struktury fimbrialne często pośredniczą w adhezji patogena do powierzchni komórki gospodarza. Długo sądzono, że *C. jejuni* nie wytwarza fimbrii, ale Gaynor i współpracownicy (6) opisali wytwarzanie wyrostków podobnych do fimbrii na podłożu z solami żółciowymi. Inne adhezyny zidentyfikowano jako białka PEB1 i CadF. Białko PEB1 kodowane jest przez lokus *peb1A*. Mutacja w tym genie powoduje znaczne zmniejszenie adhezji *C. jejuni*, jak też zmniejszenie inwazji do komórek HeLa, a także ma wpływ na zdolności kolonizacji jelita mysiego (20). Białko CadF zostało zidentyfikowane jako białko wiążące fibronektynę (12). Mutanty CadF są niezdolne do wiązania fibronektyny i nie kolonizują jelit nowo wyklutych kurcząt (39). Bakterie te są także zdolne do przemieszczania się w poprzek warstwy komórek jelitowych, ale transcytoza może być bezpośrednią konsekwencją inwazji komórek gospodarza (3).

Zdolność do przenikania do wnętrza komórek nabłonka jelitowego jest możliwa głównie dzięki czyn-

nikom kodowanym przez plazmid oznaczony jako pVir obecny w niewielkim odsetku szczepów *C. jejuni*. Na plazmidzie pVir zidentyfikowano szereg genów kodujących między innymi białka biorące udział w procesie wnikania bakterii do komórek eukariotycznych. Siedem spośród nich koduje składniki IV systemu sekrecji, który to system występujący także u innych patogenów jelitowych, uważany jest za bardzo istotny z punktu widzenia ich wirulencji. Zidentyfikowano także siedem innych genów kodujących białka podobne do białek *Helicobacter pylori*. W dalszym ciągu nie wiadomo jednak dokładnie jaką rolę odgrywają one u *C. jejuni* w procesie inwazji, która następuje poprzez mikrotubule, a więc dzięki mechanizmowi niezależnemu od rearanżacji włókien aktyny, charakterystycznemu dla *Salmonella* spp. Szczep *C. jejuni* 81-176, u którego stwierdzono obecność plazmidu pVir wnika do komórek epitelialnych z relatywnie wysoką częstotliwością, co zostało udowodnione zarówno *in vitro*, jak *in vivo* (2).

Toksyny

Poziom inwazji szczepów *C. jejuni* jest zbyt niski, aby czynnikiem które biorą w niej udział można było przypisać główną odpowiedzialność za objawy towarzyszące zakażeniu. Wydaje się, że różne szczepy prezentują duże zróżnicowanie co do mechanizmów, dzięki którym stają się patogenne. Dlatego też wiele uwagi poświęcono scharakteryzowaniu aktywności toksyn *C. jejuni*. Stwierdzono obecność zarówno cytotoksyny, jak i enterotoksyny, chociaż niektórzy badacze podają w wątpliwość jej wytwarzanie (31). Zsekwencjonowany genom *C. jejuni* NCTC11168 zawiera jedynie geny *cdt* (the cytolethal distending toxin), a także dwa geny kodujące białka z domenami hemolitycznymi i gen fosfolipazy, która wykazuje aktywność hemolityczną. Choleropodobnych toksyn nie stwierdzono (19). Jest prawdopodobne, że w związku z różnicami genetycznymi profil wytwarzanych toksyn jest różny dla różnych szczepów (31). Wszystkie testowane szczepy *C. jejuni* i *C. coli* posiadały gen *cdt*, ale wykazano duże różnice w ekspresji jego produktu, białka CDT (21). Podczas gdy większość szczepów *C. jejuni* wykazuje stosunkowo wysoki poziom aktywności, szczepy *C. coli* cechuje niska aktywność CDT (21). Przyczyna tej różnicy pomiędzy szczepami nie została jeszcze wyjaśniona. Wiadomo, że CDT jest odpowiedzialna za blokowanie cyklu komórkowego komórek gospodarza w fazie G2 poprzez bezpośrednie oddziaływanie na kinazę CDC2, która odpowiada za przejście komórki w stadium mitozy (34). CDT *C. jejuni* kodowana jest przez 3-genowy operon (*cdtA*, *B*, *C*). Mutanty izogeniczne tracą całkowicie aktywność toksyny CDT (34). Uważa się, że toksyna ta zaangażowana jest w wywoływanie biegunki u chorych, a także jest czynnikiem utrudniającym dojrzewanie krypt jelitowych i przeobrażanie w funkcjonalnie dojrzale kosmki, a w następstwie zmniejszenie ich zdolności wchłaniania (34).

Geny hemolizyny odnalezione w genomie *C. jejuni* NCTC11168 oznaczono jako Cj0183 i Cj0588. Pierwszy z nich prawdopodobnie koduje integralne białko błonowe z domeną hemolityczną. C-koniec jest homologiczny do hemolizyny *C. Brachyspira hyodysenteriae*. Wykazuje ono również podobieństwo w 54,3% do hemolizyny *Helicobacter pylori* HP1490. Drugi gen, nazywany clyA, przypuszczalnie koduje hemolizynę podobną do innej hemolizyny *Brachyspira hyodysenteriae*, TlyA (16).

Rola obu białek w chorobotwórczości *C. jejuni* nie została jeszcze dokładnie określona.

Polisacharydowe struktury powierzchniowe

Błona zewnętrzna *C. jejuni* zbudowana jest z lipooligosacharydów (LOS) i lipopolisacharydów (LPS), które są głównymi komponentami błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych i ważnym czynnikiem wirulencji determinującym, między innymi, cytotoksyczność i oporność na zabijanie przez fagocyty oraz prawdopodobnie odgrywa też pewną rolę jako adhezyna. LOS jest zbudowany z lipidu A połączonego z rdzeniem oligosacharydowym, LPS natomiast dodatkowo zawiera łańcuch powtórzeń oligosacharydów (27). Niedawno zidentyfikowano u *C. jejuni* geny związane z procesem sjalizacji lipopolisacharydów, której efektem jest tzw. mimikra molekularna i upodobnianie LOS do ludzkich gangliozydów, co związane jest wystąpieniem syndromu GBS (22). We wszystkich szczepach zawsze zachodzi ekspresja LOS, LPS lub obu na raz. Dwa niezależne zespoły badawcze donoszą o istnieniu operonu zawierającego geny, które prawdopodobnie są zaangażowane w ekspresję LPS/LOS. Jest to zresztą jeden z niewielu operonów istniejących w genomie *C. jejuni*, bowiem tylko nieliczne geny tej bakterii są pogrupowane w operony, jednostki funkcjonalne charakterystyczne dla większości genomów bakteryjnych (35). Antygeny O, w których skład wchodzi LPS różnią się między sobą. Dotychczas zidentyfikowano ponad 60 różnych serotypów wśród szczepów *C. jejuni* (17).

Przyswajanie żelaza

Zdolność bakterii do przyswajania żelaza ze składników pokarmowych gospodarza jest również czynnikiem istotnym z punktu widzenia ich patogenności. Koncentracja wolnego żelaza w tkankach gospodarza jest zbyt niska dla prawidłowego wzrostu *Campylobacter*. Żelazo występuje w związkach hemu lub z enzymami transferyną i laktoferyną. *C. jejuni* może przyswajać stosunkowo mało rodzajów złożonych związków żelaza. Niektóre szczepy produkują własne siderofory, inne zdolne są do wykorzystywania sideroforów organizmów współistniejących w przewodzie pokarmowym (5). W genomie *C. jejuni* zidentyfikowano geny kodujące 5 systemów, których zadaniem jest przyswajanie żelaza. Nie wszystkie z nich są dokładnie poznane. Możliwe jest, że różne szczepy tego

gatunku mogą korzystać tylko z jednego z tych systemów (27).

Za regulację ekspresji genów związanych ze zdobywaniem jonów żelaza, a także genów wirulencji np. toksyn w komórkach bakterii chorobotwórczych odpowiedzialne jest białko Fur (31). Genom *C. jejuni* zawiera dwa geny kodujące homologi poznanych do tej pory białek Fur fur i perR (28). Mutanty fur pozbawione były zdolności regulowania ekspresji wszystkich znanych systemów przyswajania żelaza, zauważono również obniżenie wzrostu tych bakterii w porównaniu ze szczepami dzikimi inkubowanymi w identycznych warunkach (30). Jednakże w szczepach fur nadal zauważalna była regulacja ekspresji białek odpowiedzialnych za przyswajanie żelaza co wskazywałoby na istnienie innego białka regulującego. Drugim białkiem regulatorowym jest PerR, które kontroluje również ekspresję genów odpowiedzialnych za obronę komórki przed stresem oksydacyjnym ahpC i katA. Mutant perR był wyjątkowo odporny na induktory stresu oksydacyjnego. W mutancie podwójnym, perR i fur, wszystkie systemy regulacji żelaza zostały zniesione (28).

Inne czynniki wirulencji

Czynnikami, które w sposób pośredni związane są chorobotwórczością *Campylobacter* jest obrona przed stresem oksydacyjnym, a także reakcja na stres temperaturowy.

Campylobacter jest bakterią mikroaerofilną, co oznacza, że jest narażona na toksyczne tlenowe produkty metabolizmu, podczas transmisji, a także w trakcie kontaktu z mechanizmami obrony immunologicznej gospodarza. *C. jejuni* i *C. coli* mają identyczny system obrony przed stresem oksydacyjnym, który chroni je przed wolnymi rodnikami tlenowymi (25). Głównym komponentem obrony przed stresem oksydacyjnym jest SOD (dysmutaza ponadtlenkowa). Białko to, kodowane przez gen sodB, zaangażowane jest w usuwanie nadtlenu. Mutanty sodB hodowane w warunkach *in vivo* miały znacznie obniżoną przeżywalność wewnątrz komórek INT-407 (23). W obronie przed stresem oksydacyjnym biorą też udział białka katalaza (KatA) i peroksydaza (AhpC) (1, 8). Białko AphC odgrywa istotną rolę w przeżyciu *C. jejuni* w tlenowych warunkach, mutant aphC ma zmniejszoną zdolność przeżycia w środowisku tlenowym, obumiera około 3 godziny wcześniej niż dzikie szczepy bakterii (1). Innym białkiem biorącym udział w obronie przed stresem oksydacyjnym prawdopodobnie jest ferredoksyna FdxA (29). Mutanty fdxA miały zmniejszoną zdolność przeżycia w środowisku tlenowym, podobnie jak mutanty aphC (28).

C. jejuni musi być zdolny do reagowania na zmiany temperatury, ponieważ bytuje zarówno w jelicie ptaków, gdzie temperatura wynosi 42°C, jak i w przewodzie pokarmowym człowieka w 37°C (27). Odpowiedzią na stres termiczny u bakterii jest indukcja ekspre-

sji białek szoku cieplnego (HSPs). Kilka białek tego typu zostało zidentyfikowanych w *C. jejuni*, np.: Gro-ESL, DnaJ, DnaK i ClpB. Jednakże poznano jedynie funkcję białka DnaJ. Mutant dnaJ nie był zdolny kolonizować jelita kurczaków (14). W genomie *C. jejuni* brak jest czynnika σ_{32} , który reguluje ekspresję HSPs *E. coli* (4), natomiast stwierdzono obecność dwóch innych homologicznych genów odpowiedzialnych za regulację białek szoku cieplnego homolog białka HcrA *Bacillus subtilis* (represor HSPs), homolog białka HspR, represora białek szoku cieplnego *Helicobacter pylori* (19).

Podsumowanie

Obecność *Campylobacter* spp. w przewodzie pokarmowym zarówno ptactwa, jak i zwierząt hodowlanych jest głównym powodem występowania tych bakterii na surowcach i produktach pochodzenia zwierzęcego. Pozyskanie surowców pochodzących od zwierząt i drobiu wolnych od *Campylobacter* jest wymogiem bardzo trudnym, wręcz niemożliwym do spełnienia, ze względu na technologię ich uzyskiwania.

Piśmiennictwo

- Baillon M. L. A., van Vliet A. H. M., Ketley J. M., Constantinidou C., Penn C. W.: An iron-regulated alkyl hydroperoxide reductase (AhpC) confers aerotolerance and oxidative stress resistance to the microaerophilic pathogen *Campylobacter jejuni*. *J. Bacteriol.* 1999, 181, 4798-4804.
- Bacon D. J., Alm R. A., Burr D. H., Hu L., Kopecko D. J., Ewing C. P., Trust T. J., Guerry P.: Involvement of a plasmid in virulence of *Campylobacter jejuni* 81-176. *Infect. Immun.* 2000, 68, 4384-4390.
- Bras A. M., Ketley J. M.: Transcellular translocation of *Campylobacter jejuni* across human polarised epithelial monolayers. *FEMS Microbiol. Lett.* 1999, 179, 209-215.
- Bukau B.: Regulation of the *Escherichia coli* heat shock response. *Molec. Microbiol.* 1993, 9, 671-680.
- Field L. H., Headley V. L., Payne S. M., Berry L. J.: Influence of iron on growth, morphology, outer membrane protein composition, and synthesis of siderophores in *Campylobacter jejuni*. *Infect. Immun.* 1986, 54, 126-132.
- Gaynor E. C., Ghori N., Falkow S.: Bile induced „pili” in *Campylobacter jejuni* are bacteria-independent artifacts of the culture medium. *Molec. Microbiol.* 2001, 39, 1546-1549.
- Grant C. C., Konkel M. E., Cieplak W. Jr, Tompkins L. S.: Role of flagella in adherence, internalization, and translocation of *Campylobacter jejuni* in non-polarized and polarized epithelial cell cultures. *Infect. Immun.* 1993, 61, 1764-1771.
- Grant K. A., Park S. F.: Molecular characterization of katA from *Campylobacter jejuni* and generation of a catalase-deficient mutant of *Campylobacter coli* by interspecific allelic exchange. *Microbiol.* 1995, 141, 1369-1376.
- Hickey T. E., Baqar S., Bourgeois A. L., Ewing C. P., Guerry P.: *Campylobacter jejuni*-stimulated secretion of interleukin-8 by INT407 cells. *Infect. Immun.* 1999, 67, 88-93.
- Hugdahl M. B., Beery J. T., Doyle M. P.: Chemotactic behavior of *Campylobacter jejuni*. *Infect. Immun.* 1988, 56, 1560-1566.
- Konkel M. E., Joens L. A.: Adhesion to and invasion of HEp-2 cells by *Campylobacter* spp. *Infect. Immun.* 1989, 57, 2984-2990.
- Konkel M. E., Garvis S. G., Tipton S. L., Anderson D. E., Cieplak W.: Identification and molecular cloning of a gene encoding a fibronectin-binding protein (CadF) from *Campylobacter jejuni*. *Molec. Microbiol.* 1997, 24, 953-963.
- Konkel M. E., Hayes S. F., Joens L. A., Cieplak W.: Characteristics of the internalization and intracellular survival of *Campylobacter jejuni* in human epithelial cell cultures. *Microb. Pathogen.* 1992, 13, 357-370.
- Konkel M. E., Kim B. J., Klena J. D., Young C. R., Ziprin R.: Characterization of the thermal stress response of *Campylobacter jejuni*. *Infect. Immun.* 1988, 66, 3666-3672.
- Lee L. H., Burg E., Baqar S., Bourgeois A. L., Burr D. H., Ewing C. P., Trust T. J., Guerry P.: Evaluation of a truncated recombinant flagellin subunit vaccine against *Campylobacter jejuni*. *Infect. Immun.* 1999, 67, 5799-5805.
- Martino M. C. i wsp.: *Helicobacter pylori* pore-forming cytolysin orthologue TlyA possesses in vitro hemolytic activity and has a role in colonization of the gastric mucosa. *Infect. Immun.* 2000, 69, 1697-1703.
- Moran A. P., Appelmek B. J., Aspinnall G. O.: Molecular mimicry of host structures by lipopolysaccharides of *Campylobacter* and *Helicobacter* spp. implicates in pathogenesis. *J. Endotoxin Res.* 1996, 3, 521-531.
- Nuijten P. J. M., van Asten F. J. A. M., Gaastra W., van der Zeijst B. A. M.: Structural and functional analysis of two *Campylobacter jejuni* flagellin genes. *J. Biol. Chem.* 1990, 265, 17798-17804.
- Parkhill J., Wren B. W., Mungall K., Ketley J. M., Churcher C., Basham D., Chillingworth T., Davies R. M., Feltwell T., Holroyd S., Jagels K., Karlyshev A. V., Moule S., Pallen M. J., Penn C. W., Quall M. A., Rajandream M. A., Rutherford K. M., van Vliet A. H. M., Whitehead S., Barrell B. G.: The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. *Nature* 2000, 403, 665-668.
- Pei Z., Burucoa C., Grignon B., Baqar S., Huang X. Z., Kopecko D. J., Bourgeois A. L., Fauchere J. L., Blaser M. J.: Mutation in the peb1A locus of *Campylobacter jejuni* reduces interactions with epithelial cells and intestinal colonization of mice. *Infect. Immun.* 1988, 66, 938-943.
- Pickett C. L., Pesci E. C., Cottle D. L., Russell G., Erdem A. N., Zeytin H.: Prevalence of cytolethal distending toxin production in *Campylobacter jejuni* and relatedness of *Campylobacter* sp. cdtB gene. *Infect. Immun.* 1996, 64, 2070-2078.
- Prendergast M. M., Moran A. P.: Lipopolysaccharides in the development of the Guillain-Barré syndrome and miller Fisher syndrome forms of acute inflammatory peripheral neuropathies. *J. Endotoxin Res.* 2000, 6, 341-359.
- Purdy D., Park S. F.: Cloning, nucleotide sequence and characterization of a gene encoding superoxide dismutase from *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Microbiol.* 1994, 140, 1203-1208.
- Stern N. J.: Reservoirs for *Campylobacter jejuni* and approaches for intervention in poultry, [w:] Nachamkin I., Blaser M. J., and Tompkins L. S. (wyd.), *Campylobacter jejuni Current Status and Future Trends*. American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1992, 49-60.
- Storz G., Imlay J. A.: Oxidative stress. *Curr. Opinions Microbiol.* 1999, 2, 188-194.
- Takata T., Fujimoto S., Amako K.: Isolation of nonchemotactic mutants of *Campylobacter jejuni* and their colonization of the mouse intestinal tract. *Infect. Immun.* 1992, 60, 3596-3600.
- Vliet A. H. M. van, Ketley J. M.: Pathogenesis of enteric *Campylobacter* infection. *J. Appl. Microbiol.* 2001, 90 (S6), 45S-56S.
- Vliet A. H. M. van, Baillon M. L. A., Penn C. W., Ketley J. M.: *Campylobacter jejuni* contains two Fur homologs Characterization of iron-responsive regulation of peroxide stress defence genes by the PerR repressor. *J. Bacteriol.* 1999, 181, 6371-6376.
- Vliet A. H. M. van, Baillon M. L. A., Penn C. W., Ketley J. M.: The iron-induced terradoxin FdxA of *Campylobacter jejuni* is involved in aerotolerance. *FEMS Microbiol. Lett.* 2001, 196, 189-193.
- Vliet A. H. M. van, Wooldridge K. G., Ketley J. M.: Iron-responsive gene regulation in a *Campylobacter jejuni* fur mutant. *J. Bacteriol.* 1988, 180, 5291-5298.
- Wassenaar T. M.: Toxin production by *Campylobacter*. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997, 10, 466-476.
- Wassenaar T. M., Bleumink-Phuym N. M. C., van der Zeijst B. A. M.: Inactivation of *Campylobacter jejuni* flagellin genes by homologous recombination demonstrates that flaA but not flaB is required for invasion. *EMBO* 1991, 10, 2055-2061.
- Wassenaar T. M., van der Zeijst B. A. M., Ayling R., Newell D. G.: Colonization of chicks by motility mutants of *Campylobacter jejuni* demonstrates the importance of flagellin A expression. *J. Gen. Microbiol.* 1993, 139, 1171-1175.
- Whitehouse C. A., Balbo P. B., Pesci E. C., Cottle D. L., Mirabito P. M., Pickett C. L.: *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin causes a G2-phase cell cycle block. *Infect. Immun.* 1998, 66, 1934-1940.
- Wood A. C., Oldfield N. J., O'Dwyer C. A., Ketley J. M.: Cloning, mutation and distribution of a putative lipopolysaccharide biosynthesis locus in *Campylobacter jejuni*. *Microbiol.* 1999, 145, 379-388.
- Wooldridge K. G., Ketley J. M.: *Campylobacter*-host cell interactions. *Trend. Microbiol.* 1997, 5, 96-102.
- Yao R., Burr D. H., Guerry P.: CheY-mediated modulation of *Campylobacter jejuni* virulence. *Molec. Microbiol.* 1997, 23, 1021-1031.
- Yao R., Burr D. H., Doig P., Trust T. J., Niu H., Guerry P.: Isolation of motile and non-motile insertional mutants of *Campylobacter jejuni* the role of motility in adherence and invasion of eukaryotic cells. *Molec. Microbiol.* 1994, 14, 883-893.
- Ziprin R. L., Young C. R., Stanker L. H., Hume M. E., Konkel M. E.: The absence of cecal colonization of chicks by a mutant of *Campylobacter jejuni* not expressing bacterial fibronectin-binding protein. *Avi. Dis.* 1999, 43, 586-589.