

Wyspy patogeniczności

WANDA MAŁEK, SYLWIA WDOWIAK-WRÓBEL, MICHAŁ KALITA, BOŻENA STUDZIŃSKA, MAŁGORZATA SZLACHETKA, MICHAŁ BARTOSZCZE*, ROMUALD GRYKO*

Zakład Mikrobiologii Ogólnej Wydziału Biologii i Nauk o Ziemi UMCS, ul. Akademicka 19, 20-033 Lublin

*Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, ul. Lubelska 2, 24-100 Puławy

Małek W., Wdowiak-Wróbel S., Kalita M., Studzińska B., Szlachetka M., Bartoszcze M., Gryko R.

Pathogenicity islands

Summary

Virulence determinants are clustered in many bacterial pathogens in pathogenicity islands (PAI) scattered along the chromosome. Many such islands have been described to date and new similar genomic structures will certainly be detected in the near future. Genomic structures similar to pathogenicity islands have also been identified in non-pathogenic bacteria. The products of their genes participate in symbiosis, xenobiotic degradation, determine antibiotic resistance and supply many other metabolic functions for bacteria. Pathogenicity islands may be defined by the following criteria: G+C content, codon usage patterns, dinucleotide frequency different from that of the core genome, the presence of IS elements, transposase and integrase genes that determine mobility islands, the presence of direct repetitions at their boundaries, integration into tRNA genes and/or IS elements. Such DNA regions from non-pathogenic organisms are called genomic islands. It seems that pathogenicity islands are members of genomic islands. The integration of islands into chromosome occurs with HGT through transduction, transfection, and conjugation, but phages are recognized as being the main force of gene transfer. Pathogenicity islands as well as other islands remain in bacterial genome since they provide selective advantages to their recipient within given, specific conditions thus enhancing their survival within an ecological niche and adaptation capacity to eukaryotic hosts.

Keywords: pathogenicity islands, HGT, pathogenicity island evolution

Genomy bakteryjne to struktury dynamiczne. Ich architektura w dużej mierze kształtowana jest poprzez nabywanie nowych informacji drogą horyzontalnego transferu genów (HGT) i utratę pewnych sekwencji DNA, w wyniku

wewnątrzgenomowej rekombinacji (3, 9, 18). HGT generuje warianty bakterii o nowych właściwościach metabolicznych i patogennych pod warunkiem, że dostarczają one komórkom biorcy selektywnych korzyści. Można przypuszczać, że w ten sposób powstały m.in. odporne na antybiotyki szczepy *Mycobacterium tuberculosis* i *Streptococcus pneumoniae*, nowy serotyp O139 *Vibrio cholerae*, serotyp O157 enterokrwotocznej *Escherichia coli* i biotyp aegypticus *Haemophilus influenzae* (3, 9, 14, 16).

Tworzeniu nowych szczepów patogennych sprzyja lokalizacja genów wirulencji na DNA plazmidowym i genomach fagów (3, 14). I tak np.: w genomie lizogenicznych fagów są geny dla enterotoksyny ST *Escherichia coli*, toksyny cholerowej *V. cholerae*, toksyny błoniczej *Corynebacterium diphtheriae*, neurotoksyny



Ryc. 1. Schemat bakteryjnej wyspy patogeniczności (PAI)

Objaśnienia: DR – sekwencje powtórzone; IS – sekwencje insercyjne; int – gen integrazy; virA, virB – geny wirulencji

Clostridium botulinum (typ C i D) czy też cytotoksyny *Pseudomonas aeruginosa*. Na plazmidach zaś zlokalizowane są np. geny kodujące czynniki wirulencji takich bakterii Gram-ujemnych, jak: *Shigella flexneri*, *Salmonella* sp., *Yersinia* sp. czy też Gram-dodatnich *Clostridium tetani* oraz *Bacillus anthracis*. Wiele genów związanych z wirulencją zmapowano także na chromosomie, gdzie tworzą regiony nazwane wyspami patogeniczności (PAI) (8, 15, 16, 21).

Wyspy patogeniczności zidentyfikowano u wielu innych bakterii, zarówno Gram-ujemnych, jak i Gram-dodatnich w oparciu o następujące kryteria (ryc. 1):

– występowanie w genomie bakterii patogennych i ich brak lub tylko sporadyczną obecność w szczepach niechorobotwórczych tego samego lub blisko spokrewnionych gatunków,

- obecność genów, które nadają bakteriom fenotyp wirulencji np. genów kodujących toksyny, adhezyny, systemy sekrecji białek, systemy pozyskiwania żelaza,

- inna zawartość G+C, atypowe wzory kodonów i inna częstość dinukleotydów,

- duży arsenał „nowych genów”, które nie mają homologów w innych gatunkach bakterii,

- wielkość często większą niż 30 kpz,

- obecność sekwencji warunkujących mobilność wyspy, tj.: elementów IS, genów transpozazy i integrazy oraz sekwencji stanowiących początek replikacji plazmidów (tzw. oriV),

- oflankowanie przez tzw. proste powtórzenia (DR) homologiczne do miejsc integracji (att) fagów,

- integrację w geny tRNA i/lub elementy IS stanowiące granice wyspy,

- niestabilność, co wiąże się z obecnością sekwencji DR ograniczających wyspę i sekwencji IS w obrębie wyspy, które uczestniczą w rekombinacji.

Warto podkreślić, że wyspa patogeniczności nie stwierdzono u wielu wewnątrzkomórkowych patogenów, takich jak np.: *Mycobacterium leprae*, *Mycoplasma genitalium*, *Rickettsia prowazekii*, które mają ograniczony dostęp do egzogennej puli genów i których genom w znacznym stopniu jest zredukowany (18).

Wyspy patogeniczności zostały po raz pierwszy opisane u uropatogennych szczepów *E. coli*. W uropatogennym szczepie 536 *E. coli* zidentyfikowano pięć chromosomalnych elementów genetycznych (PAI-1-PAI-5), które spełniają wszystkie kryteria wysp patogeniczności (8, 20, 23). Dwie pierwsze poznane wyspy genomowe tych bakterii to: PAI-1 o wielkości 70 kpz, która koduje α -hemolizynę i PAI-2 o wielkości 190 kpz, która poza α -hemolizyną koduje także fimbrie typu Prf (Pap-related fimbriae) gen prf). Obie wyspy są oflankowane przez dwie proste sekwencje powtórzone (DS) o długości 16 pz i 18 pz, odpowiednio w przypadku PAI-1 i PAI-2. Sekwencje powtórzone uczestniczą w miejscowo specyficznej rekombinacji, której efektem jest delecja wyspy. W jednej DS jest sekwencja homologiczna z miejscem integracji faga (Φ R73-PAI-1, Φ P4-PAI-2) położona przy 3' końcu genu kodującego tRNA. W przypadku PAI-1 jest to gen tRNA selenocysteiny (selC), podczas gdy PAI-2 związana jest z genem tRNA leucyny (leuX). Warto zaznaczyć, że leuX pełni funkcję regulatorową i kontroluje ekspresję innych genów związanych z wirulencją np.: genów kodujących fimbrie typu I, enterochelinę czy też białka strukturalne rzęski (26).

PAI-3 koduje funkcjonalną integrazę homologiczną do integrazy faga X *Shigella flexneri*, fimbrie typu S, system pobierania żelaza i receptor heminy homologiczny z tym występującym u *Yersinia pestis*. Przy prawym końcu wyspy znajduje się sekwencja homologiczna do integrazy bakteriofaga SfII i SFV *S. flexneri*, tak że cała wyspa oflankowana jest sekwencjami bakteriofagów, które integrują tuż obok genu thrW dla tRNA treoniny. Dodatkowo wyspa ta otoczona jest także 48 nukleotydowymi sekwencjami DR (20, 23). PAI-4 jest identyczna z rdzeniem wyspy patogeniczności *Yersinia sp.* zwanej „High-PAI (HPI)” i koduje system transportu żelaza. Jest ona wbudowana w gen asnT kodujący tRNA asparaginy, ale

nie jest oflankowana sekwencjami DR. Ostatnia wyspa uropatogennego szczepu *E. coli* 536, PAI-5, wbudowana jest w gen pheV tRNA fenyloalaniny, otoczona jest 23 nukleotydowymi sekwencjami DR i niesie geny determinujące syntezę otoczki u tych bakterii (20, 23).

Wyspy patogeniczności uropatogennego szczepu *E. coli* J96 wykazują cechy podobne do PAI wcześniej wspomnianego szczepu 536 (23). Są one również zintegrowane z genami tRNA pheV i pheR, odpowiednio w przypadku PAI-1 i PAI-2 tych bakterii. U *E. coli* końce 3' genów pheV i pheR są miejscem integracji do chromosomu transpozonów koniugacyjnych. Potwierdza się więc fakt, że geny dla tRNA mogą służyć jako miejsca insercji obcego DNA do genomu bakterii tym bardziej, że w sąsiedztwie genu tRNA selC (PAI-1) i leuX (PAI-2) zidentyfikowano geny integrazy, odpowiednio faga Φ R73 i Φ P4 (15). Można sądzić, że prekursorem wysp patogeniczności są lizogeniczne bakteriofagi lub inne wektory (3, 15). Na wyspach patogeniczności stwierdzono bowiem obecność sekwencji homologicznych z oriV plazmidów, elementy IS oraz tzw. gorące miejsca rekombinacji (rhs).

Dobrze poznana jest także wyspa patogeniczności enteropatogennego (EPEC) szczepu *E. coli* E2348/69 zwana LEE (od locus of enterocyte effacing – przyłączenie i ścieranie) (13). Wyspa ta, o długości 35 kpz, przeniesiona do szczepu laboratoryjnego *E. coli* K-12 powoduje jego transformację w szczep patogenny, który wywołuje zmiany w komórkach nabłonkowych jelita typowe dla szczepu dawcy znane jako attaching and effacing lesions (AE). Charakteryzują się one zluszczeniem rąbka szczoteczki, zacieraniem granic enterocytów oraz utratą glikokaliksu. Wyspa LEE niesie geny kodujące czynnik adhezji zwany intyminą (EaeA), III typ sekrecji oraz białka uczestniczące w transdukcji sygnałów w komórkach nabłonkowych gospodarza (EaeB). Jest ona wbudowana w gen tRNA selC, tak jak PAI-1 uropatogennego szczepu *E. coli* 536, mimo że bakterie te wywołują różne choroby. Zatem decydującą rolę w określaniu czy szczep *E. coli* jest entero- czy uropatogenny odgrywa specyficzność kasety wbudowanej w gen selC.

Niestabilne wyspy patogeniczności, które mogą być tracone z częstością 10^{-5} , zidentyfikowano na chromosomie *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis* i *Yersinia enterocolitica* (4, 13, 15). Są one oznaczone jako HPI od „high pathogenicity islands”. Wyspy te niosą geny odpowiedzialne za syntezę białek błony zewnętrznej magazynujących heminę i geny kodujące czynniki transportujące żelazo, które pozwalają na wzrost bakterii w środowiskach niemal pozbawionych tego mikroelementu. Kompletną wyspę HPI, o wielkości 102 kpz, stwierdzono jedynie w chromosomie *Y. pestis*. U dwóch pozostałych gatunków rodzaju *Yersinia* występują niekompletne wyspy patogeniczności (13, 15). Wyspa HPI *Y. enterocolitica* ma wielkość 45 kpz i niesie geny fyuA i irp2 kodujące elementy systemu transportu żelaza, ale nie gen hms, który obecny jest na HPI *Y. pestis* i koduje białko wiążące heminę. HPI *Y. pestis* oflankowana jest dwiema sekwencjami IS100. Rekombinacja między elementami IS powoduje utratę wyspy. U *Y. enterocolitica* wyspa patogeniczności ograniczona jest z jednej strony genem asnT dla tRNA asparaginy i niesie elementy IS

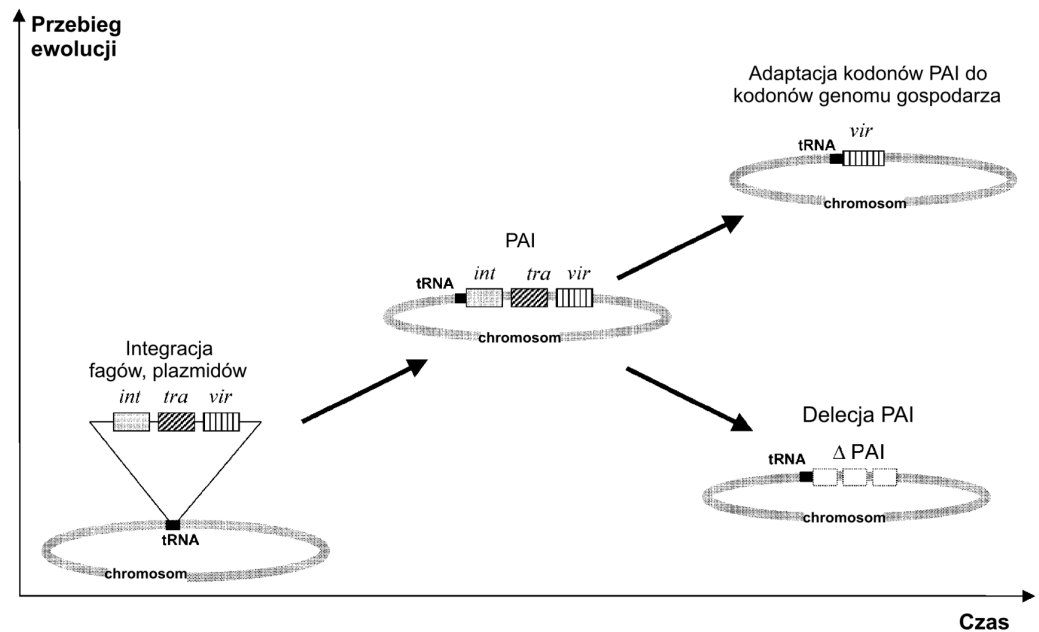
oraz inne sekwencje powtórzone (RS), które są przyczyną delekcji w obrębie wyspy.

Wyspy patogeniczności (SPI) opisano także u *Salmonella enterica* (1, 12, 22). Jedną z nich SPI-1, niezbędną do inwazji komórek nabłonkowych jelita, obecna jest we wszystkich szczepach tego taksonu. Drugą wyspę SPI-2, determinującą zakażenia układowe, nie występuje u *Salmonella bongori*. Dwie kolejne wyspy, SPI-3 i SPI-4, stwierdzone we wszystkich podgatunkach *S. enterica*, determinują przeżywanie bakterii wewnątrz makrofagów, podczas gdy piąta wyspa, SPI-5, o której dystrybucji

brak dokładnych informacji w piśmiennictwie warunkuje enteropatogenność (7, 24). U *S. enterica* opisano również wiele innych wysp patogeniczności i mniejszych od nich wysepek, które kodują fimbrie i wiele innych potencjalnych czynników wirulencji. W większości przypadków zlokalizowano je w sąsiedztwie genów tRNA, które stanowią gorący punkt rekombinacji dla wielu fagów, plazmidów i elementów transpozycyjnych (1).

U *Vibrio cholerae* opisano ścisłą interakcję produktów genów wyspy patogeniczności (VPI) i toksyny cholery, której determinanty (geny *ctxAB*) znajdują się w genomie faga CTX (19). Wyspa VPI, o wielkości 41,2 kpb, obecna jest tylko w szczepach patogennych. Niesie ona, między innymi, gen *toxT*, którego produkt reguluje ekspresję genów toksyny cholery (*ctx*), grono genów pomocniczych czynników kolonizacji (*acf*), geny *aldA* i *tagA*, które kodują odpowiednio, cytoplazmatyczną dehydrogenazę aldehydu niezależną od CoA i lipoproteinę oraz grono genów *tcp*, których ostatecznym produktem są pile będące nie tylko czynnikiem kolonizacji komórek gospodarza, ale także receptorem faga CTX. Ten ostatni fakt świadczy o koewolucji PAI *V. cholerae* i fagowych genów toksyn (*ctxAB*). VPI *V. cholerae* wykazuje wiele cech typowych dla wyspy patogeniczności. Charakteryzuje się niższą zawartością G+C (35%) w porównaniu z pozostałą częścią genomu (48%), oflankowaniem na obu końcach sekwencjami *att*, miejscowo specyficzną insercją w pobliżu *locus* *ssrA* dla 10Sa RNA (znanym również jako SsrA RNA lub tmRNA) oraz obecnością genów homologicznych z genami transpozazy i integrazy fagowej. Ten ostatni fakt sugeruje, że wyspa ta została nabyta w wyniku horyzontalnego transferu genów.

Kryteria wyspy patogeniczności u *Helicobacter pylori* spełnia region chromosomu o wielkości 40 kpb oznaczony jako CagPAI (Cag – cytotoxin-associated gen), który jest oflankowany 31-nukleotydowymi prostymi powtó-



Ryc. 2. Etapy ewolucji wysp patogeniczności (PAI)

Objaśnienia: *int* – gen integrazy; *tra* – system koniugacyjnego transferu DNA; *vir* – geny związane z wirulencją (Oelschlaeger i wsp. 2002)

rzeniami (5, 6). Wyspa ta koduje toksynę wakuolizującą (*VagA*), która jest głównym czynnikiem wirulencji u *H. pylori*, białka homologiczne do komponentów systemu sekrecji typu IV, a także substrat tego systemu transportu, tj. białko CagA. CagA translokowane jest do komórki gospodarza i współdziała z wieloma jego białkami przez co wpływa na drogi transdukcji sygnałów, funkcjonowanie cytoszkieletu i złącz międzykomórkowych. Miejscem insercji CagPAI jest gen racemazy glutaminianu (*glr*).

Wyspy patogeniczności opisane u bakterii Gram-dodatnich nie spełniają niektórych kryteriów odnoszących się do PAI. Przy ich końcach nie stwierdzono prostych powtórzeń i genów tRNA, a w obrębie wysp nie ma sekwencji mobilnych, co decyduje o ich stabilności (14). Wyspy te kodują jednak ważne czynniki wirulencji i są specyficzne tylko dla wirulentnych szczepów danego gatunku (jak w przypadku *Clostridium difficile*) lub tylko dla patogennych gatunków określonego rodzaju (np. chorobotwórczych bakterii rodzaju *Listeria*, takich jak *L. monocytogenes*, *L. ivanovii*), ale nie u niepatogennych gatunków tego rodzaju tj.: *L. innocua*, *L. wesshimeri* czy też *L. grayii*. PAI wirulentnych szczepów *C. difficile*, o wielkości 19 kpb, odpowiada za letalną formę rzekomobloniastego zapalenia okrężnicy i koduje dwie toksyny: enterotoksynę (*TcdA*) i cytotoksynę (*TcdB*) (2).

Wyspa patogeniczności *Listeria monocytogenes* LIPI-1, o wielkości 9,6 kpb niesie sześć genów wirulencji (15, 29). Są to geny: *plcA* – kodujący fosfolipazę A fosfatydiloinozytolu, *hly* – determinujący syntezę listeriolizyny O, *mpl* – dla metaloproteazy, *actA* – dla białka kompleksu inicjującego polimeryzację aktyny i gen *plcB* – kodujący fosfolipazę C. Ich ekspresja znajduje się pod kontrolą pozytywnego regulatora PrfA, należącego do wspomnianego grona genów wirulencji. Wyspę tę mają wszystkie patogenne szczepy *L. monocytogenes* (chorobotwórcze dla człowieka i zwierząt) i *L. ivanovii* (patogeny zwierząt głównie owiec) (15, 29). Nie mają jej zaś

wymienione wyżej niepatogenne gatunki rodzaju *Listeria*. Wyspa ta nie różni się zawartością zasad G+C od reszty chromosomu, nie niesie ruchomych elementów genetycznych, nie jest oflankowana bezpośrednimi powtórzeniami i nie rezyduje w genie tRNA. Druga wyspa patogeniczności LIPI-2, o wielkości 22 kpz, została zidentyfikowana jedynie u *L. ivanovii* chorobotwórczej dla przeżuwaczy. Zawiera ona 10 genów kodujących internaliny (InI) warunkujące adsorpcję bakterii na powierzchni komórek gospodarza oraz gen *smcI* kodujący sfingomielinazę, ważny czynnik wirulencji. Ekspresja tych genów, z wyjątkiem *i-inlB1* (*i-InlB1*), kontrolowana jest przez białko PrfA, wspomniany wyżej regulator wirulencji (15, 29). Wyspa LIPI-2 wbudowana jest w locus tRNA i charakteryzuje się niestabilnością. Połowa jej genów, wraz z przyległymi sekwencjami DNA, jest tracona z częstotliwością $\sim 10^{-4}$.

Wyspy patogeniczności stwierdzono także u wielu innych bakterii np. *Streptococcus pyogenes* (25), *Staphylococcus aureus* (30) czy też u *B. cereus* (31).

Ewolucja bakterii, wg teorii wysp genomowych (do których należą wyspy patogeniczności), wiąże się z nabywaniem mobilnych fragmentów DNA kodujących cechy umożliwiające adaptacje do różnych nisz ekologicznych. W wyniku nabycia dużych fragmentów DNA poprzez HGT generowane są nowe warianty patogenów (ryc. 2). Powstają one drogą transformacji, tj. bez udziału wektorów, transdukcji przy pomocy fagów bądź też koniugacji za pośrednictwem plazmidów (3, 8, 9, 15, 16).

Proces ewolucji bakteryjnych genomów wiąże się nie tylko z nabywaniem nowych sekwencji, ale także z delecjami DNA (3, 7, 12, 15, 16). W tym ostatnim procesie istotną funkcję pełnią IS oraz krótkie, proste sekwencje powtórzone flankujące również PAI, które są tarczą dla miejscowo specyficznej rekombinacji. Zjawisko powtarzającej się utraty określonych fragmentów genomu opisano np. u *Bacillus subtilis* podczas tworzenia endospor (17) czy też u sinic przy tworzeniu heterocyst (11). Można więc również spekulować, że w wyniku rekombinacji między sekwencjami powtórzonymi, flankującymi wyspy patogeniczności, obecne na nich geny związane z wirulencją bakterii są tracone, w efekcie czego szczep traci częściowo lub nawet całkowicie patogenność.

Ewolucja bakterii, według teorii wysp genomowych (których klasą są wyspy patogeniczności), nie jest efektem stopniowego gromadzenia kolejnych mutacji punktowych w genomie, a raczej nabywaniem całych, mobilnych fragmentów DNA kodujących cechy umożliwiające adaptacje do różnych nisz ekologicznych.

Piśmiennictwo

- Bishop A. L., Baker S., Jenks S., Fookes M., Gaora P. O., Pickard D., Anjum M., Farrar J., Hien T. T., Ivens A., Dougan G.: Analysis of the hypervariable region of the *Salmonella enterica* genome associated with tRNA^{leuX}. *J. Bacteriol.* 2005, 187, 2469-2482.
- Braun V., Hundsberger T., Leukel P., Sauerborn M., Eichel-Streiber C.: Definition of the single integration site of the pathogenicity locus in *Clostridium difficile*. *Gene*. 1997, 29-38.
- Brüssow H., Canchaya C., Hardt W.-D.: Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2004, 68, 560-602.
- Buchrieser C., Brosch R., Bach S., Guiryole A., Carmiel E.: The high-pathogenicity island of *Yersinia pseudotuberculosis* can be inserted into any of the three chromosomal *asn* tRNA genes. *Mol. Microbiol.* 1998, 30, 965-978.
- Cesini S., Lange C., Xiang Z., Crabtree J. E., Ghiara P.: *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type-I specific and disease-associated virulence factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 14648-14653.
- Covacci A., Rappuoli R.: *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, triggers host response, [w:] Kaper J. B., Mellies J. L., Nataro J. P. (wyd.): *Pathogenicity Islands and Other Mobile Virulence Elements*. Washington, DC: Am. Soc. Microbiol. 1999, s. 189-202.
- de Sousa C. P.: Pathogenicity mechanisms of prokaryotic cells: an evolutionary view. *Brazil. J. Infect. Dis.* 2003, 7, 23-31.
- Dobrindt U., Hochhut B., Hentschel U., Hacker J.: Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms. *Nature Rev. Microbiol.* 2004, 2, 414-424.
- Dutta C., Pan A.: Horizontal gene transfer and bacterial diversity. *J. Biosci.* 2002, 27, 27-33.
- Gaillard M., Vallaëys T., Vorhölter F. J., Minoia M., Werlen C., Senthilo V., Pühler A., van der Meer J. R.: The *clc* element of *Pseudomonas* sp. strain B13, a genomic island with various catabolic properties. *J. Bacteriol.* 2006, 188, 1999-2013.
- Golden J. W., Robinson S. J., Haselkorn R.: Rearrangement of nitrogen fixation genes during heterocyst differentiation in the cyanobacterium *Anabaena*. *Nature* 1985, 314, 419-423.
- Groisman E. A., Ochman H.: Pathogenicity islands: bacterial evolution in quantum leaps. *Cell* 1996, 87, 791-794.
- Hacker J., Blum-Oehler G., Mühlendorfer I., Tschäpe H.: Pathogenicity islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution. *Mol. Microbiol.* 1997, 23, 1089-1097.
- Hacker J., Carmiel E.: Ecological fitness, genomic islands and bacterial pathogenicity. *EMBO* 2001, 2, 376-381.
- Hacker J., Kaper J.: Pathogenicity islands and the evolution of microbes. *Ann. Rev. Microbiol.* 2000, 54, 641-679.
- Hacker J., Knapp S., Goebel W.: Spontaneous deletions and flanking regions of the chromosomal inherited hemolysin determinant of an *Escherichia coli* O6 strain. *J. Bacteriol.* 1983, 154, 1145-1152.
- Hilbert D. W., Piggot P. J.: Compartmentalization of gene expression during *Bacillus subtilis* spore formation. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2004, 68, 234-262.
- Hsiao W. W. L., Ung K., Aeschliman D., Bryan J. A., Finlay B. B., Brinkman F. S. L.: Evidence of a large novel gene pool associated with prokaryotic genomic islands. *PLoS Genetics*. 2005, 1, 0540-0550.
- Karaolis D. K. R., Somara S., Maneval D. R. Jr., Johnson J. A., Kaper J. B.: A bacteriophage encoding a pathogenicity island, a type-IV pilus and a phage receptor in cholera bacteria. *Nature* 1999, 399, 375-379.
- Middendorff B., Hochhut B., Leipold K., Dobrindt U., Blum-Oehler G., Hacker J.: Instability of pathogenicity islands in uropathogenic *Escherichia coli* 536. *J. Bacteriol.* 2004, 186, 3086-3096.
- Mokracka J., Koczura R., Kaznowski A.: Wyspy patogenności. *Post. Mikrobiol.* 2002, 41, 51-69.
- Ochman H., Groisman E. A.: Distribution of pathogenicity islands in *Salmonella* spp. *Infect. Immun.* 1996, 64, 5410-5412.
- Oelschlaeger T. A., Dobrindt U., Hacker J.: Pathogenicity islands of uropathogenic *E. coli* and the evolution of virulence. *Inter. J. Antimicrob. Agents*. 2002, 19, 517-521.
- Pickard D., Wain J., Baker S., Line A., Chocan S., Fookes M., Barron A., Gaora P. O., Chabalgoity J. A., Thanky N., Scholes Ch., Thomson N., Quail M., Parkhill J., Dougan G.: Composition, acquisition, and distribution of the Vi exopolysaccharide-encoding *Salmonella enterica* pathogenicity island SPI-7. *J. Bacteriol.* 2003, 185, 5055-5065.
- Podbielski A., Woischnik M., Pohl B., Schmidt K. H.: What is the size of the group A streptococcal vir regulon? The Mga regulator affects expression of secreted and surface virulence factors. *Medic. Microbiol. Immun.* 1996, 185, 171-181.
- Ritter A., Blum G., Emödy L., Kerenyi M., Böck A., Neuhiel B., Rabsch W., Scheutz F., Hacker J.: tRNA genes and pathogenicity islands: influence on virulence and metabolic properties of uropathogenic *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* 1995, 17, 109-121.
- Springael D., Top E. M.: Horizontal gene transfer and microbial adaptation to xenobiotics: new type of mobile genetic elements and lessons from ecological studies. *Trends Microbiol.* 2004, 12, 53-58.
- Sullivan J. T.: Comparative sequence analysis of the symbiosis island of *Mesorhizobium loti* strain R7A. *J. Bacteriol.* 2002, 184, 3086-3095.
- Vazquez-Boland J. A., Dominguez-Bernal G., Gonzalez-Zorn B., Kreft J., Goebel W.: Pathogenicity islands and virulence evolution in *Listeria*. *Microb. Infect.* 2001, 3, 571-584.
- Yamaguchi T., Nishifuji K., Sasaki M., Fudaba Y., Aepfelbacher M., Takata T., Ohara M., Komatsuzawa H., Amagai M., Sugai M.: Identification of the *Staphylococcus aureus* *etd* pathogenicity island which encodes a novel exfoliative toxin, ETD, and EDIN-B. *Infect. Immun.* 2002, 70, 5835-5845.
- Zhang R., Zhang C. T.: Identification of genomic islands in the genome of *Bacillus cereus* by comparative analysis with *Bacillus anthracis*. *Physiol. Genomics* 2003, 16, 19-23.

Adres autora: prof. Wanda Małek, ul. Akademicka 19, 20-033 Lublin;
e-mail: wanda@biotop.umcs.lublin.pl