

Chromosomalne i plazmidowe determinanty wirulencji pałeczek *Yersinia enterocolitica*

BARBARA KOT

Zakład Mikrobiologii Instytutu Biologii Akademii Podlaskiej, ul. Bolesława Prusa 12, 08-110 Siedlce

Kot B.

Chromosomally and plasmid-encoded virulence determinants of *Y. enterocolitica*

Summary

Yersinia enterocolitica is a pathogen with a global distribution in nature, showing a big diversity in biochemical activity, chemical composition and structure of O-somatic antigen and pathogenic properties. *Y. enterocolitica* is isolated from animals belonging to different taxonomic groups as well as from food, soil and water, but pigs are considered to be the main reservoir of *Y. enterocolitica* strains pathogenic to humans. The pathogenicity of *Y. enterocolitica* rods is determined by several virulence factors encoded by genes located in the chromosome and the virulence plasmid pYV. The chromosomally located virulence determinant is the enterotoxin Yst, which activates the guanylate cyclase that leads to increased cGMP levels in the intestine. The chromosomally encoded adhesin Ail is involved in attachment and tissue invasion. Invasin is a primary invasion factor of *Y. enterocolitica* and is required for the translocation of *Y. enterocolitica* across the intestinal epithelium. Probably the surface antigen Myf promotes the colonization of the intestine and enables the secretion of Yst in close vicinity of the enterocyte surface.

The virulence plasmid pYV encodes a type III secretion and the outer membrane protein YadA, which has been found to play multiple functions in the pathogenesis. YadA is involved in autoagglutination, serum resistance and adhesion. Adhesion to host cells mediated by YadA supports the injection of Yops into the cytosol of a eukaryotic cell. Yops form two groups of proteins. Yop effector proteins in eukaryotic cells interfere with signaling pathways involved in the regulation of the actin cytoskeleton, resulting in the inhibition of phagocytosis as well as induces apoptosis. The second group of Yops proteins form a channel in the membrane of a eukaryotic cell, which allows the translocation of effectors across the eukaryotic membrane. The secretory apparatus Ysc enables the injection of effector proteins into eukaryotic cells by extracellular *Y. enterocolitica* adhering to the cell surface.

Keywords: *Yersinia enterocolitica*, chromosomal virulence determinants, virulence plasmid pYV, Yops proteins

Y. enterocolitica jest drobnoustrojem izolowanym w różnych krajach na pięciu kontynentach (4). Wyjątkowe zróżnicowanie pałeczek *Y. enterocolitica* pod względem aktywności biochemicznej było podstawą do podziału gatunku na 6 biotypów: 1A, 1B, 2, 3, 4 i 5. Na podstawie różnic w budowie antygeny somatycznego O u pałeczek *Y. enterocolitica* opisano około 60 antygenów somatycznych (33), z których najczęściej 11 powoduje infekcje u ludzi (3). Do najczęstszych bioserotypów *Y. enterocolitica* izolowanych od chorych należą: 4/O:3; 2/O:5,27; 1B/O:8 oraz 2/O:9 (3). Pałeczki te są szeroko rozpowszechnione w przyrodzie; izolowano je od zwierząt domowych, hodowlanych i dzikich, należących do różnych grup taksonomicznych, tj. od ssaków, ptaków, gadów, ryb, owadów (37). Świnie uważane są za główny rezerwuuar pałeczek bioserotypu 4/O:3. Izolacji dokonuje się zarów-

no z migdałków, gardła, języka, jak i z kału (4, 11, 16, 18, 32, 34). Pałeczki *Y. enterocolitica* bytują w części ustnej i nosowej gardła świń oraz w jelicie, jako fizjologiczna flora bakteryjna. Wykazano, że w południowych Niemczech bioserotyp 4/O:3 stanowił 60% izolatów *Y. enterocolitica* z migdałków oraz 10% izolatów z kału świń, ponadto w 12% próbek badanego mięsa stwierdzono obecność *Y. enterocolitica* 4/O:3 (11). Do zakażenia tusz i narządów wewnętrznych dochodzi najczęściej podczas uboju i wytrzewiania. Powszechne występowanie *Y. enterocolitica* wykazano w Finlandii w próbkach mielonego mięsa i narządach świń dostępnych w handlu detalicznym (12). Identyczne genotypy *Y. enterocolitica* uzyskane z języków i mielonego mięsa wieprzowego oraz od ludzi potwierdzają, że konsumpcja surowego lub niedogotowanego mięsa wieprzowego może być przyczyną jersinio-

zy u ludzi (11). Ponadto bakterie te izolowano z gleby, wód powierzchniowych, żywności (drób, mleko, jaja, warzywa) (36) oraz wody pitnej (19).

Zakażenie *Y. enterocolitica* następuje drogą fekalną i *per os*, tj. po spożyciu zanieczyszczonej tymi pałeczkami żywności i wody. Możliwe jest także przekazywanie zakażenia wśród ludzi tą drogą, o czym świadczą zakażenia rodzinne (20).

Szczepy uznawane za patogenne dla ludzi i zwierząt należą do biotypów 1B, 2, 3, 4 i 5, przy czym reprezentują niewielką liczbę serotypów, z których najczęściej izolowane są: O:3, O:9, O:8 i O:5,27 (3). Powszechne występowanie szczepów biotypu 1A w środowisku, a także brak u nich większości znanych klasycznych wskaźników wirulencji *Y. enterocolitica*, skłoniło wielu autorów do określania ich jako niepatogenne (3). Jednak szczepy należące do biotypu 1A były również przyczyną zbiorowych zatruc pokarmowych oraz wyosobniano je z klinicznych przypadków postaci jelitowych, które objawami nie różniły się od powodowanych przez biotypy uznawane za patogenne (31). Patogenne biotypy i serotypy, w odróżnieniu od środowiskowych, zwiększają przepuszczalność błony zewnętrznej w środowisku o pH 5,5, co jest związane ze zmianami w acylacji lipidu A. W temperaturze 37°C w standardowej pożywce dominującą formą lipidu A jest forma pentaacylowa. W pożywce o kwaśnym odczynie wzrasta ilość formy tetraacylowej. Geny warunkujące biosyntezę LPS, podobnie jak kodujące wytwarzanie białek (inwazyjna, enterotoksyna, Myf – mucoid *Yersinia* factor) odpowiedzialnych za wirulencję *Y. enterocolitica*, znajdują się w chromosomie i są regulowane jednocześnie przez pH. Wzrost przepuszczalności błony zewnętrznej przy niskim poziomie Ca^{2+} u komórek pozbawionych plazmidu zjadliwości pYV (plazmid *Yersinia* virulence) dowodzi, że oprócz systemu regulacyjnego kodowanego przez pYV w chromosomie znajdują się także regulacyjne systemy modulowane przez stężenie Ca^{2+} , które oddziałują bezpośrednio lub pośrednio na poziom lipidu A (1).

Czynniki wirulencji *Y. enterocolitica* kodowane chromosomalnie

Enterotoksyny Yst (*Yersinia* stable toxin). Enterotoksyna Ysta aktywuje cyklazę guanylową w kosmkach jelitowych, prowadząc do wzrostu stężenia cGMP, co w konsekwencji powoduje utratę przez enterocyty zdolności absorpcji płynów i ostatecznie prowadzi do gromadzenia się płynu w jelicie (29). Maksymalna synteza enterotoksyny Ysta *in vitro* odbywa się w temperaturze 26°C w stacjonarnej fazie wzrostu. Mikulskis i wsp. (22) wykazali, że synteza Ysta w temperaturze 37°C może zachodzić w pH lekko zasadowym, w środowisku o wysokiej osmolarności. Takie warunki panują w końcowym odcinku jelita krętego, co prawdopodobnie umożliwia syntezę enterotoksyny Ysta *in vivo*. Ekspresję genu ystA regulują dwa białka; negatywnym regulatorem jest histonopodobne białko YmoA

(*Yersinia* modulator) (22), a białko Yrp (*Yersinia* regulator for pleiotropic phenotype) aktywuje transkrypcję ystA (24).

Z supernatantu hodowli *Y. enterocolitica* O:5 uzyskano enterotoksynę Ystb. Wykazywała ona 20-krotnie wyższą aktywność w teście na mysich oseskach niż Ysta. Sekwencja nukleotydowa genu ystB jest w 73,5% homologiczna do sekwencji nukleotydowej genu ystA. Badania w kierunku występowania genu ystB u *Y. enterocolitica* wykazały, że jest on obecny u szczepów należących do biotypu 1A (18, 27).

Inna ciepłostabilna enterotoksyna – Ystc została znaleziona u *Y. enterocolitica* O:3. Gen ystC koduje 72-aminokwasowy produkt, a dojrzałą cząsteczkę toksyny stanowi łańcuch polipeptydowy złożony z 53 aminokwasów. Ystc wytwarzana jest przez komórki, rosnące w temperaturze 37°C. Wykazuje ona czterokrotnie wyższą aktywność niż Ystb. Sekwencja nukleotydowa genu ystC jest w 73,1% identyczna z sekwencją genu ystA i w 73,5% identyczna z sekwencją genu ystB (27). Badania 304 izolatów *Y. enterocolitica* w kierunku obecności ystC wykazały, że ten gen występuje tylko u 1% szczepów różnych biotypów (27).

Antygen Myf. Obecność antygeny Myf przede wszystkim u patogennych biotypów *Y. enterocolitica* sugeruje ich udział w patogenezie (6, 17), chociaż występowanie genu myfA stwierdzono także u niektórych szczepów biotypu 1A. Główną podjednostkę fimbrii Myf, czyli 159-aminokwasowe białko koduje gen myfA. MyfA jest białkiem o homologicznej sekwencji aminokwasowej do białka PsaA, które buduje główną jednostkę strukturalną fimbrii pH6 pałeczek *Y. pestis*. Antygen pH6 został także znaleziony u *Y. pseudotuberculosis*. Udział antygeny Myf w zjadliwości pałeczek *Y. enterocolitica* nie podlegał dotychczas ocenie, ale w przypadku antygeny pH6 *Y. pseudotuberculosis* wykazano, iż pośredniczy on w adhezji *Y. pseudotuberculosis* do hodowanych komórek nabłonkowych (35). Antygen pH6 jest morfologicznie podobny do fimbrii CS3 enterotoksynogennych szczepów *E. coli*. W przypadku antygeny Myf prawdopodobne jest jego uczestnictwo w kolonizacji jelita i działaniu enterotoksyny Yst poprzez umożliwienie ścisłego kontaktu komórki bakteryjnej z komórkami nabłonka jelitowego.

Inwazyjna Inv. Białkiem błony zewnętrznej warunkującym przyleganie i wchodzenie *Y. enterocolitica* do wnętrza komórek nabłonkowych jest inwazyjna Inv (13). Receptorami dla inwazyjny są integryny powierzchniowe komórki, należące do rodziny $\beta 1$. Miejscem bezpośredniego oddziaływania Inv są komórki M, występujące w nabłonku pokrywającym grudki chłonne w kępkach Peyera. Inwazyjna jest już obecna na powierzchni wolno żyjących komórek *Y. enterocolitica*, które dostają się do jelita. Szczegółowa analiza ekspresji genu inv wykazała, że maksymalna produkcja inwazyjny zachodzi w temperaturze 26°C przy pH 8

oraz w temperaturze 37°C przy pH 5,5 (28), co pozwala przypuszczać, że jest ona wytwarzana w warunkach panujących w przewodzie pokarmowym i ma duże znaczenie we wczesnej fazie zakażenia jelita (13).

Adhezyna Ail. Bierze udział w adhezji i inwazji *in vivo*. Przede wszystkim jednak Ail chroni *Y. enterocolitica* przed bakteriobójczym działaniem białek dopełniacza (29). Oporność *Y. enterocolitica* na działanie surowicy oraz zwiększona inwazyjność w temperaturze 37°C może być związana ze zmianami strukturalnymi powierzchni komórki *Y. enterocolitica*, które polegają na utracie łańcuchów O-swoistych w cząsteczce LPS. Możliwe, że zahamowanie ekspresji locus *rfb* prowadzące do zahamowania syntezy łańcuchów O-swoistych w temperaturze 37°C jest kompensowane aktywacją genu *ail* (attachment-invasion locus), co ułatwia ekspozycję białka Ail na powierzchni komórki (23). Obecność genu *ail* u szczepów należących do patogennych bioserotypów oraz brak w bioserotypach, uznawanych za niepatogenne, także potwierdza jego rolę jako czynnika zjadliwości (18, 23).

Czynniki wirulencji *Y. enterocolitica* kodowane przez geny zlokalizowane w plazmidzie pYV

Patogenne gatunki *Yersinia* mają w komórkach plazmid pYV o wielkości około 70 tys. pz (ryc. 1) (9). Wśród produktów ekspresji genów umiejscowionych na plazmidzie pYV wyróżnia się następujące kategorie: adhezyjno-inwazyjne białko YadA (10); białka wydzielnicze Yops (*Yersinia* outer proteins), które podzielono na grupę białek efektorowych oraz translokatorowych; białka aparatu sekrecyjnego Ysc (*Yersinia* secretion); białka opiekuńcze Sycs (specific Yop chaperones) (2) oraz białka regulatorowe: VirF, YscM1 i YscM2 (7).

Adhezyna YadA. Białko błony zewnętrznej, uczestniczące w procesie adhezji *Y. enterocolitica* do komórek eukariotycznych (9). Transkrypcja genu *yadA* zależy od aktywatora VirF, który pozwala na ekspresję YadA w temperaturze 37°C. W cząsteczce YadA wyróżnia się regiony hydrofilowe i hydrofobowe. Regiony hydrofilowe są zmienne w różnych białkach YadA,

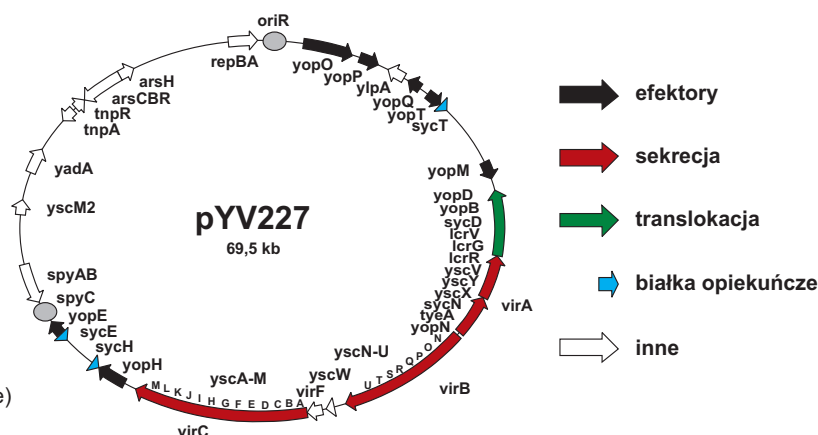
natomiast regiony hydrofobowe są wysoce podobne, co sugeruje, iż są one ważne dla struktury i biologicznej funkcji YadA (10). YadA tworzy na powierzchni komórki strukturę w kształcie „lizaka” o wysokości około 23 nm (14, 15). W błonie zewnętrznej zakotwiczone jest C-końcowym fragmentem, a N-końcowy fragment tworzy owalną głowę na prawoskrętnym spiralnym trzonku (15), która uczestniczy w procesie autoaglutynacji komórek *Y. enterocolitica*, w adhezji do śluzu jelitowego, do błon śluzowych oraz do białek macierzy zewnątrzkomórkowej (EMC, extracellular matrix components), takich jak: kolagen typu I, II i IV, laminina, fibronektyna (10, 14). YadA pośredniczy w wiązaniu pałeczek *Yersinia* do integrzyn $\beta 1$ przez fibronektynę oraz zwiększa oporność *Y. enterocolitica* na bakteriobójcze działanie surowicy dzięki wiązaniu czynnika H, co utrudnia opsonizację komórek *Y. enterocolitica* przez białka dopełniacza (14).

Białka Yops. Efektorowe białka Yops (YopH, YopE, YopT, YopO) zaburzają mechanizmy przekazywania sygnału wewnątrz komórki eukariotycznej, co dezorganizuje jej cytoszkielet oraz hamują odpowiedź zapalną i immunologiczną (YopP, YpM, YopH). Dezorganizacja cytoszkieletu komórki prowadzi do zahamowania fagocytozy przez makrofagi i leukocyty polimorfonuklearne (6).

YopH o masie cząsteczkowej 51 kDa jest białkiem o aktywności fosfatazy tyrozynowej, które hamuje fagocytozę (14, 25, 26). Persson i wsp. (26) wykazali, że YopH defosforyzuje białka FAK (focal adhesion kinase) i p130^{CAS}. Interakcja białek *Y. enterocolitica*, takich jak YadA i Inv, z $\alpha\beta 1$ integrzynami obecnymi na powierzchni makrofaga aktywuje białka FAK, prowadząc do fosforylacji innych komponentów kompleksu adhezyjnego FAC (focal adhesion complex). Powstawanie kompleksu FAC jest inhibitowane przez YopH, co prowadzi do rozpadu tego kompleksu i w konsekwencji hamuje proces pobierania bakterii przez makrofagi (14). YopH po wstrzyknięciu do komórki eukariotycznej powoduje defosforylację białek regulujących łączenie filamentów aktynowych do integrzyn oraz polimeryzację aktyny (6).

Efektory:

- YopH – fosfataza tyrozynowa, hamuje fagocytozę
- YopE – indukuje dezorganizację mikrofilamentów aktynowych, co hamuje fagocytozę
- YopO – kinaza serynowo-treoninowa
- YopP – apoptoza makrofagów, blokuje sekrecję TNF α
- YopT – proteaza cysteinowa
- YopM – białko bogate w leucynę, przemieszczające się do jądra komórki
- YopB, YopD, LcrV – translokatory
- Ysc – aparat sekrecyjny Ysc (*Yersinia* secretion)
- YopN, LcrG, TyeA – białka kontrolujące sekrecję Yops
- Syc – specyficzne białka opiekuńcze (specific Yop chaperone)
- YadA – *Yersinia* adhesin A



Ryc. 1. Plazmid pYV *Y. enterocolitica* W227 (serotype O:9) (9)

YopE o masie cząsteczkowej 22,9 kDa indukuje dezorganizację mikrofilamentów aktynowych w komórce gospodarza, co prowadzi do wywołania efektu cytotoksycznego, przejawiającego się zaokrągleniem komórek i odrywaniem od macierzy zewnątrzkomórkowej (2). Działanie YopE na cytoskielet komórki eukariotycznej polega na hamowaniu białek Rac i RhoA o aktywności GTP-az, które kontrolują procesy polimeryzacji aktyny (14). Dezorganizacja aktynowych mikrofilamentów, które wymagane są w procesie fagocytozy, jest istotą antyfagocytarnej funkcji YopE.

YopT o masie cząsteczkowej 35,5 kDa jest proteazą cysteinową, która odcina C-końcowe części białek RhoA, Rac i Cdc42, uwalniając je od sekwencji kotwiczących w wewnętrznej stronie błony cytoplazmatycznej (30). Aktywność proteolityczna YopT na terenie komórki fagocytyzującej prowadzi do dezorganizacji mikrofilamentów aktynowych, a w konsekwencji do zahamowania procesu fagocytozy.

YopO o masie cząsteczkowej 81,7 kDa jest autofosforylującą się kinazą serynowo-treoninową, która indukuje morfologiczne zmiany w komórkach nabłonkowych; komórki ulegają zaokrągleniu, ale nie odłączają się od macierzy zewnątrzkomórkowej (25).

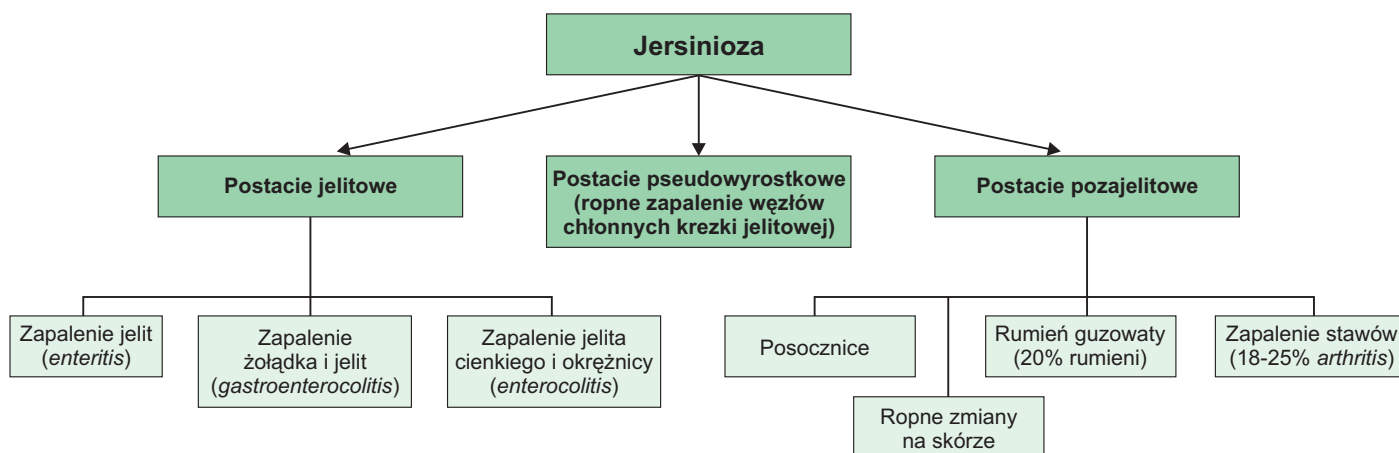
YopP o masie cząsteczkowej 32,5 kDa indukuje apoptozę w makrofagach, natomiast nie dotyczy ona komórek nabłonka czy fibroblastów. Mechanizm prowadzący do śmierci komórki prawdopodobnie związany jest z brakiem czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, który chroni komórkę przed apoptozą. Wykazano bezpośrednie wiązanie YopP do kinaz MAPK (mitogen-activated protein kinases) i kinazy β I κ B (IKK β) funkcjonujących na szlaku prowadzącym do aktywacji transkrypcyjnych NF- κ B, który reguluje syntezy białek inhibujących apoptozę IAP (inhibitors of apoptosis proteins) i Bcl-2 (25).

YopM o masie cząsteczkowej 41 kDa jest kwaśnym białkiem zawierającym powtarzające się sekwencje aminokwasowe bogate w leucynę (25). Wykazano, że YopM przemieszcza się do jądra komórki docelowej, a także wpływa na transkrypcję. McDonald i wsp. (21) wykazali, że YopM oddziałuje z dwoma kinazami,

tj. komórkową PRK2 (protein kinase C-like 2) i rybosomalną kinazą RSK1 (ribosomal S6 protein kinase 1). YopM może stymulować aktywność tych kinaz, ale biologiczna funkcja tego oddziaływania nie została wyjaśniona.

Aparat sekrecyjny Ysc. Pałeczki *Y. enterocolitica* inkubowane w temperaturze 37°C wytwarzają w osłonach komórki bakteryjnej organelle (strzykawki molekularne), które określono jako aparat sekrecyjny Ysc. Całe organelum zbudowane jest z około 29 białek, które stanowią białkową pompę przechodzącą przez warstwę peptydoglikanu i dwie błony bakteryjne (wewnętrzną i zewnętrzną). Część organelum umiejscowiona w osłonach komórkowych zbudowana jest z 10 białek Ysc i stanowi ciało podstawowe. Aparat sekrecyjny zakończony jest strukturą przypominającą igłę o długości 60 nm, utworzoną przez polimeryzację monomerów YscF (6 kDa). Wewnątrz całego organelum funkcjonuje kanał sekrecyjny, który pozostaje zamknięty do momentu wystąpienia bezpośredniego kontaktu z komórką eukariotyczną (*in vitro* otwarcie następuje z chwilą usunięcia jonów wapnia). Yops są wstrzykiwane do cytoplazmy komórek eukariotycznych przez adherujące bakterie, a to wymaga udziału białek translokatorowych: YopB, YopD i LcrV. YopB i YopD działają jako białka transbłonowe (8). Translokatory tworzą w błonie komórki eukariotycznej kanał o średnicy 16-23 Å. Ponieważ proces wstrzyknięcia białek efektorowych wymaga bardzo ścisłego kontaktu z komórką eukariotyczną za pośrednictwem adhezyn, pozostaje niewyjaśniona kwestia wystającej igły. Możliwe, że białka YopB, D i LcrV destabilizują błonę komórki gospodarza, umożliwiając zanurzenie igły i zakotwiczenie się komórki bakteryjnej (6).

Białka opiekuńcze Syc. Dotychczas poznano pięć reprezentantów tej rodziny białek, tj.: SycE, SycH, SycT, SycN i SycD (8). Odpowiedni gen *syc* jest położony w sąsiedztwie genu kodującego docelowe białko Yop. Białko Syc specyficznie wiąże się w obrębie N-terminalnego końca białka Yop, co prawdopodobnie zapobiega asocjacji i degradacji białka Yop, ponadto białko Yc kieruje białko efektorowe w stronę



Ryc. 2. Zmiany chorobowe u ludzi wywołane przez pałeczki *Y. enterocolitica*

aparatu sekrecyjnego Ysc. Inna hipoteza dotycząca funkcji białek Syc zakłada, iż zapobiegają one fałdowaniu cząsteczki Yop, co ułatwia jej transport (5).

Podsumowanie

Postacie jersiniozy zależą od: wieku, płci, stanu odporności chorego, dawki zakażającej oraz właściwości szczepu, który ją wywołuje. Wykazano polimorfizm postaci klinicznych wywoływanych przez *Y. enterocolitica* (ryc. 2) (4), co czyni diagnostyczne badania mikrobiologiczne decydującymi o rozpoznaniu tej choroby.

Powszechne występowanie *Y. enterocolitica* w środowisku, łatwość zakażenia poprzez spożycie zanieczyszczonych produktów czy wody, różnorodność postaci klinicznych oraz zróżnicowanie gatunku pod względem właściwości biologicznych determinujących wirulencję, wymagają zastosowania skutecznych technik diagnostycznych, umożliwiających szybką i jednoznaczną identyfikację tego drobnoustroju. Ze względu na odnotowywany wzrost liczby zakażeń wywołanych przez *Y. enterocolitica* biotypu 1A w obowiązujących schematach diagnostycznych należałoby uwzględnić biotyp 1A oraz zweryfikować uwzględniane właściwości przy ocenie chorobotwórczości szczepów.

Piśmiennictwo

1. Bengoechea J. A., Brandenburg K., Arraiza M. D., Seydel U., Skurnik M., Moriyūn I.: Pathogenic *Yersinia enterocolitica* strains increase the outer membrane permeability in response to environmental stimuli by modulating lipopolysaccharide fluidity and lipid A structure. *Infect. Immun.* 2003, 71, 2014-2021.
2. Bleves S., Cornelis G.: How to survive in the host: the *Yersinia* lesson. *Microb. Infect.* 2000, 2, 1451-1460.
3. Bottone E. J.: *Yersinia enterocolitica*: overview and epidemiologic correlates. *Microb. Infect.* 1999, 1, 323-333.
4. Bottone E. J.: *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997, 10, 257-276.
5. Britalan S. C., Philips R. M., Ghosh P.: Three-dimensional secretion signals in chaperone-effectors complexes of bacterial pathogens. *Mol. Cell.* 2002, 9, 971-980.
6. Brzostek K.: Mechanizmy regulacji czynników wirulencji *Yersinia enterocolitica*. *Post. Mikrobiol.* 2004, 43, 7-38.
7. Cambronne E. D., Schneewind O.: *Yersinia enterocolitica* type III secretion: yscM1 and yscM2 regulate yop gene expression by a posttranscriptional mechanism that targets the 5' untranslated region of yop mRNA. *J. Bacteriol.* 2002, 184, 5880-5893.
8. Cornelis G. R.: The *Yersinia* Ysc-Yop virulence apparatus. *Int. J. Med. Microbiol.* 2002, 291, 455-462.
9. Cornelis G. R., Boland A., Boyd A. P., Geuijen C., Iriarte M., Neyt C., Sory M., Stainier I.: The virulence plasmid of *Yersinia*, an antihost genome. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1998, 62, 1315-1352.
10. El Tahir Y., Skurnik M.: YadA, the multifaceted *Yersinia* adhesin. *Int. J. Med. Microbiol.* 2001, 291, 209-218.
11. Fredriksson-Ahomaa M., Bucher M., Hank C., Stolle A., Korkeala H.: High prevalence of *Yersinia enterocolitica* 4:O3 on pig offal in Southern Germany: a slaughtering technique problem. *System. Appl. Microbiol.* 2001, 24, 457-463.
12. Fredriksson-Ahomaa M., Lyhs U., Korte T., Korkeala H.: Prevalence of pathogenic *Yersinia enterocolitica* in food samples at retail level in Finland. *Arch. Lebensmittelhyg.* 2001, 63, 31-35.
13. Grassl G. A., Bohn E., Müller Y., Bühler O. T., Autenrieth I. B.: Interaction of *Yersinia enterocolitica* with epithelial cells: invasion beyond invasion. *Int. J. Med. Microbiol.* 2003, 293, 41-54.
14. Heesemann J., Sing A., Trülsch K.: *Yersinia*'s stratagem: targeting innate and adaptive immune defense. *Curr. Opin. Microbiol.* 2006, 9, 55-61.
15. Hoiczuk E., Roggenkamp A., Reichenbecher M., Lupas A., Heesemann J.: Structure and sequence analysis of *Yersinia* YadA and Moraxella UspAs reveal a novel class of adhesin. *EMBO J.* 2000, 15, 5989-5999.
16. Kot B., Jakubczak A., Piechota M.: Isolation and characterization of *Yersinia enterocolitica* rods from pig tonsils. *Medycyna Wet.* 2008, 64, 283-287.
17. Kot B., Trafny E. A.: The application of PCR to the identification of selected virulence markers of *Yersinia* genus. *Pol. J. Vet. Sci.* 2004, 7, 27-31.
18. Kot B., Trafny E. A., Jakubczak A.: Application of multiplex PCR for monitoring colonization of pig tonsils by *Yersinia enterocolitica*, including biotype 1A, and *Yersinia pseudotuberculosis*. *J. Food Prot.* 2007, 70, 1110-1115.
19. Maleszewska J., Krogulska B., Bielecka Z., Stypulkowska-Misiurewicz H.: Występowanie bakterii z rodzaju *Yersinia* w wodzie studni przydomowych. *Roczn. PZH* 1988, 39, 396-401.
20. Martin T., Kasian G. F., Stead S.: Family outbreak of yersiniosis. *J. Clin. Microbiol.* 1982, 16, 622-626.
21. McDonald C., Vacratsis P. O., Bliska J. B., Dixon J. E.: The *Yersinia* virulence factor YopM forms a novel protein complex with two cellular kinases. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 18514-18523.
22. Mikulskis A., Delor I., Thi V. H., Cornelis G. R.: Regulation of the *Yersinia enterocolitica* yst gene. Influence of growth phase, temperature, osmolarity, pH and bacterial host factors. *Mol. Microbiol.* 1994, 14, 905-915.
23. Miller V. L., Farmer J. J. III, Hill W. E., Falkow S.: The ail locus is found uniquely in *Yersinia enterocolitica* serotypes commonly associated with disease. *Infect. Immun.* 1989, 57, 121-131.
24. Nakao H., Watanabe H., Nakayama S., Takeda T.: yst gene expression in *Yersinia enterocolitica* is positively regulated by a chromosomal region that is highly homologous to *Escherichia coli* host factor 1 gene (hfq). *Molec. Microbiol.* 1995, 18, 859-865.
25. Navarro L., Alto N. M., Dixon J. E.: Functions of the *Yersinia* effector proteins in inhibiting host immune responses. *Curr. Opin. Microbiol.* 2005, 8, 21-27.
26. Persson C., Carballeira N., Wolf-Watz H., Fällman M.: The PTPase YopH inhibits uptake of *Yersinia*, tyrosine phosphorylation of p130^{CAS} and FAK, and the associated accumulation of these proteins in peripheral focal adhesions. *EMBO J.* 1997, 16, 3207-2318.
27. Ramamurthy T., Yoshino K., Huang X., Nair G. B., Carniel E., Maruyama T., Fukushima H., Takeda T.: The novel heat-stable enterotoxin subtype gene (ystB) of *Yersinia enterocolitica*: nucleotide sequence and distribution of the yst genes. *Microb. Pathog.* 1997, 23, 189-200.
28. Revell P. A., Miller V. L.: A chromosomally encoded regulator is required for expression of the *Yersinia enterocolitica* inv gene and for virulence. *Mol. Microbiol.* 2000, 35, 677-685.
29. Revell P. A., Miller V. L.: *Yersinia* virulence: more than a plasmid. *FEMS Microbiol. Lett.* 2001, 205, 159-164.
30. Shao F., Merritt P. M., Bao Z., Innes R. W., Dixon J. E.: A *Yersinia* effector and a *Pseudomonas* avirulence protein define a family of cysteine proteases functioning in bacterial pathogenesis. *Cell.* 2002, 109, 575-588.
31. Singh I., Viridi J. S.: Interaction of *Yersinia enterocolitica* biotype 1A strains of diverse origin with cultured cells in vitro. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2005, 58, 31-33.
32. Truszczyński M.: *Yersinia enterocolitica* – ważny odzwierzęcy patogen człowieka. *Medycyna Wet.* 2009, 65, 296-300.
33. Wauters G., Aleksic S., Charlier J., Schulze G.: Somatic and flagellar antigens of *Yersinia enterocolitica* and related species. *Contrib. Microbiol. Immunol.* 1991, 12, 239-243.
34. Wesley I. V., Bhaduri S., Bush E.: Prevalence of *Yersinia enterocolitica* in market weight hogs in the United States. *J. Food Prot.* 2008, 71, 1162-1168.
35. Yang Y. X., Merriam J. J., Mueller J. P., Isberg R. R.: The psa locus is responsible for thermoinducible binding of *Yersinia pseudotuberculosis* to cultured cells. *Infect. Immun.* 1996, 64, 2483-2489.
36. Yucel N., Ulusoy H.: A Turkey survey of hygiene indicator bacteria and *Yersinia enterocolitica* in raw milk and cheese samples. *Food Control* 2006, 17, 383-388.
37. Zheng X. B., Xie C.: Isolation, characterization and epidemiology of *Yersinia enterocolitica* from humans and animals. *J. Appl. Bacteriol.* 1996, 81, 681-684.

Adres autora: dr hab. Barbara Kot, ul. Bolesława Prusa 12, 08-110 Siedlce; e-mail: bkot@ap.siedlce.pl