



研究报告

鼠伤寒沙门菌 *rtsB* 基因缺失株的构建及其生物学特性信素华^{1,2} 王少辉² 吴晓君² 易正飞² 周栋梁² 丁铲² 高崧^{*1} 于圣青^{*2}

1 扬州大学兽医学院 江苏 扬州 225009

2 中国农业科学院上海兽医研究所 上海 200241

摘要:【背景】鼠伤寒沙门菌(*Salmonella typhimurium*)是一种重要的人畜共患病原菌,严重危害养殖业及人类健康。调控蛋白在病原菌的生存及感染过程中发挥重要作用。【目的】构建鼠伤寒沙门菌调控基因 *rtsB* 缺失株和互补株,分析调控蛋白 RstB 对鼠伤寒沙门菌生物学特性和致病性的影响。【方法】利用 Red 同源重组的方法构建鼠伤寒沙门菌 SAT52 的 *rtsB* 基因缺失株,并利用互补质粒构建互补株。然后比较分析野生株 SAT52、缺失株 $\Delta rtsB$ 和互补株 $C\Delta rtsB$ 的生长特性、运动性、生物被膜形成能力、黏附入侵能力、胞内存活能力及致病性的差异。【结果】缺失 *rtsB* 基因不影响 SAT52 的生长速度,但导致运动能力增强,生物被膜形成能力减弱。细胞感染试验结果表明,*rtsB* 基因有助于鼠伤寒沙门菌对 Hela 细胞的黏附入侵及 RAW264.7 细胞内的存活。动物试验结果表明 *rtsB* 基因缺失显著降低鼠伤寒沙门菌的致病力。【结论】*rtsB* 基因在鼠伤寒沙门菌感染过程中发挥重要作用,可为阐释鼠伤寒沙门菌的致病机制提供参考。

关键词: 鼠伤寒沙门菌, *rtsB* 基因, 缺失, 致病性

Construction and characterization of the *rtsB* gene mutant strain of *Salmonella typhimurium*

XIN Su-Hua^{1,2} WANG Shao-Hui² WU Xiao-Jun² YI Zheng-Fei² ZHOU Dong-Liang²
DING Chan² GAO Song^{*1} YU Sheng-Qing^{*2}

1 College of Veterinary Medicine, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225009, China

2 Shanghai Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Shanghai 200241, China

Abstract: [Background] *Salmonella typhimurium* is an important zoonotic pathogen that causes economically devastating to livestock breeding and potential threats to human health. Regulatory proteins are involved in the regulation of the survival and infection of pathogens. [Objective] To analyze the effect of regulatory protein RstB on the biological characteristics and pathogenicity, the *rtsB* gene mutant and complemented strain of *S. typhimurium* were constructed and characterized. [Methods] We constructed the *rtsB* gene mutant strain and complemented strain of *S. typhimurium* SAT52 using the Red recombination

Foundation items: National Key Research and Development Program of China (2016YFD0500800); National Natural Science Foundation of China (31572523)

***Corresponding authors:** GAO Song: Tel: 86-514-87972218; E-mail: gsong@yzu.edu.cn
YU Sheng-Qing: Tel: 86-21-34293461; E-mail: yus@shvri.ac.cn

Received: 08-04-2019; **Accepted:** 27-05-2019; **Published online:** 19-06-2019

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFD0500800); 国家自然科学基金(31572523)

***通信作者:** 高崧: Tel: 0514-87972218; E-mail: gsong@yzu.edu.cn

于圣青: Tel: 021-34293461; E-mail: yus@shvri.ac.cn

收稿日期: 2019-04-08; **接受日期:** 2019-05-27; **网络首发日期:** 2019-06-19

system and complementary plasmid. Then we analyzed the growth characteristics, motility, biofilm formation, cells adhesion and invasion ability, and pathogenicity. **[Results]** The deletion of *rtsB* gene did not affect the growth rate of SAT52. However, the mutant strain showed significantly enhanced motility and decreased biofilm formation ability. Compared with the wild-type strain, the capacities of adherent to HeLa cells and survival in RAW264.7 cells were significantly decreased for the mutant strain. The results of animal infection experiments showed that the virulence of mutant strain was attenuated. **[Conclusion]** The *rtsB* gene plays an important role in the pathogenesis of *S. typhimurium* infection, providing a certain basis for further understanding of the pathogenic mechanism of *S. typhimurium*. These data indicated that regulator RtsB plays an important role in the process of *S. typhimurium* infection, which would help us to comprehensive understand the pathogenic mechanism of *S. typhimurium*.

Keywords: *Salmonella typhimurium*, *rtsB* gene, Deletion mutant, Pathogenicity

沙门菌是一种重要的人畜共患病原菌, 能够引起多种畜禽疾病(如鸡伤寒、鸡白痢、猪副伤寒、鸡副伤寒等), 也能引起人类食物中毒^[1-2]和多种食源性疾病^[3]。该病发病范围广, 无季节性, 感染沙门菌后人和动物表现出各种不同临床症状, 主要的临床症状是败血症和胃肠炎^[4-5]。蝇、蚤可带菌传播, 给该病的防治带来了困难, 也给养殖业造成了严重的经济损失。

病原菌通过感受不同环境信号并适时调控基因的表达, 不仅能够节省充足的能量及养分, 而且有助于其迅速适应环境、存活及感染。众所周知, 调控蛋白可以通过不同机制影响毒力基因的表达而发挥致病作用。研究表明, 革兰阴性菌的 LuxR 家族调控蛋白通过影响质粒转移、生物被膜形成、胞外酶合成及毒力基因表达, 从而参与病原菌的感染过程^[6-10]。沙门菌毒力岛(*Salmonella pathogenicity island*, SPI)编码不同的调控蛋白, 在感染过程中发挥重要调控作用^[11-12]。研究发现, 调控蛋白 RtsA/RtsB 位于 SPI-1, 其中 RtsA 可以调控 SPI-1 III 型分泌系统及鞭毛基因表达及功能^[13]。通过分析发现, RtsB 含有螺旋-转角-螺旋 DNA 结合基序, 属于 LuxR 家族蛋白, 然而其对鼠伤寒沙门菌生物学特性和致病性的影响尚不十分清楚。因此, 本文构建鼠伤寒沙门菌 SAT52 菌株的 *rtsB* 基因缺失株及互补株, 并比较分析调控蛋白 RtsB 对鼠伤寒沙门菌生物学特性和致病力的影响, 为研究鼠伤寒沙门菌的毒力调控机制提供参考。

1 材料与方法

1.1 菌株和质粒

鼠伤寒沙门菌菌株 SAT52 由本实验室分离鉴定并保存, *Escherichia coli* (*E. coli*) DH5 α 购自天根生化科技(北京)有限公司。Hela 细胞、RAW264.7 细胞、质粒 pKD46、pKD3、pCP20 由本实验室保存。BALB/c 小鼠购自上海斯莱克实验动物有限公司。

1.2 主要试剂和仪器

质粒快速小提试剂盒, 天根生化科技(北京)有限公司; PCR Mix、DNA Marker, 南京诺唯赞生物科技有限公司; 限制性内切酶、PrimeSTAR Max Premix (2 \times), 大连宝生物(TaKaRa)科技有限公司。PCR 仪, ABI 公司。

1.3 引物设计

根据 SAT52 菌株 *rtsB* 基因序列设计 *rtsB* 基因缺失引物、缺失鉴定引物及互补引物(表 1), 由上海睿勉生物科技有限公司合成。

1.4 *rtsB* 基因缺失株和互补株的构建

以 pKD3 质粒(60 ng/ μ L)为模板, *rtsB*mutant-F/R 为上、下游引物, PCR 扩增含有 *rtsB* 基因上、下游同源臂的氯霉素抗性片段。PCR 反应体系: PrimeSTAR Max Premix (2 \times) 25 μ L, 上、下游引物(10 μ mol/L)各 2 μ L, DNA 模板 2 μ L, ddH₂O 补至 50 μ L。PCR 反应条件: 98 $^{\circ}$ C 3 min; 98 $^{\circ}$ C 10 s, 55 $^{\circ}$ C 15 s, 72 $^{\circ}$ C 20 s, 35 个循环; 72 $^{\circ}$ C 10 min, 16 $^{\circ}$ C 保存。1.0%琼脂糖凝胶电泳进行胶回收。回收的 PCR 产物电转化入 SAT52-pKD46 感受态细胞,

表 1 本研究中使用引物

Table 1 Primers used in this study

引物 Primers	序列 Sequences (5'→3')	用途 Usage
rtsBmutant-F	TTATCTTCCTCTCGTCATCAATATGTAAATTGAGATATCTGACAAT	Construction of <i>rtsB</i> gene mutant strain
rtsBmutant-R	GCAGGTGTAGGCTGGAGCTGCTTC TCCAGAGTTGCCTTGCCTACCACTCTACCAACATTTTAGGAAAA ATTACGCATATGAATATCCTCCTTAG	
rtsBOut-F	CGTAGCAAGAGTATTCAACCTCT	Identification of <i>rtsB</i> gene mutant strain
rtsBOut-R	GACGGTTGTGTATCCATAGTCA	
rtsBcomplement-F	CGGGATCCGCATTTGCTCTCTCAGAGAAC	Construction of <i>rtsB</i> gene complemented strain
rtsBcomplement-R	AACTGCAGCGTAATATCGACTGATATGT	

37 °C、200 r/min 振荡培养 1 h 后，将菌液涂布于含有氯霉素(35 µg/mL)的 LB 平板 37 °C 过夜培养。挑取单克隆，37 °C、200 r/min 振荡培养，使用 rtsBOut-F/R 引物对菌液进行 PCR 鉴定，筛选缺失 *rtsB* 基因的阳性克隆株。制备 *rtsB* 基因缺失株的电转化感受态细胞，将辅助性质粒 pCP20 电转化入 Δ rtsB-Cm 中去除氯霉素抗性基因片段，PCR 鉴定正确的缺失株命名为 Δ rtsB。

以 SAT52 基因组为模板，利用互补引物扩增 *rtsB* 基因及启动子序列，双酶切后连接到 pBAD 质粒构建互补质粒 pBAD-rtsB。然后将互补质粒 pBAD-rtsB 电转化至缺失株 Δ rtsB，构建互补株 C Δ rtsB。

1.5 生长曲线与运动性测定

将野生株 SAT52、基因缺失株 Δ rtsB、互补株 C Δ rtsB 分别三区划线于 LB 平板，37 °C 培养后挑取单菌落接种于 LB 液体培养基，培养至对数生长期，调整 OD_{600} 为 1.0。按 1:100 的比例分别转接到新 LB 液体培养基中，37 °C、200 r/min 振荡培养，每隔 1 h 取样测定并记录其 OD_{600} 值，绘制生长曲线。

将复苏的 SAT52、 Δ rtsB、C Δ rtsB 菌液按 1:100 比例分别接种于 LB 液体培养基中，37 °C 培养至对数生长期，调整 OD_{600} 为 1.0。分别取 10 µL 新鲜菌液垂直滴加于 0.5% 琼脂的 LB 平板，置于 37 °C 培养 12 h，测定并记录菌圈的直径。

1.6 生物被膜形成能力测定

将 SAT52、 Δ rtsB、C Δ rtsB 新鲜菌液培养至 OD_{600} 为 1.0，稀释 10 倍后分别加入 96 孔板，每孔 200 µL，37 °C 静置培养 24 h，以无菌 LB 作为阴性

对照。弃去培养液，以无菌 PBS 洗涤后加入结晶紫染色 30 min。弃去染色液，以无菌 PBS 洗涤，晾干后每孔加入 200 µL 95% 乙醇溶解，5–10 min 后测定 OD_{595} 值。

1.7 细胞黏附与入侵试验

生长状态良好的 HeLa 细胞用无菌 PBS 洗涤后备用，将新鲜培养的 SAT52、 Δ rtsB、C Δ rtsB 用预冷无菌 PBS 洗涤后调整 OD_{600} 为 1.0 后置于冰上。

黏附试验：按照 MOI=100 感染 HeLa 细胞，阴性对照组加等量 DMEM，1 000 r/min 离心后置于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱感染 2 h。无菌 PBS 洗涤后，加入 0.5% Triton-X 100 裂解细胞，10 倍比稀释后涂平板，37 °C 培养后菌落计数。

入侵试验：感染方式和黏附试验相同，感染 2 h 后，以无菌 PBS 洗涤，每孔加入含有庆大霉素 (100 µg/mL) 的 DMEM，37 °C、5% CO₂ 的培养箱中培养 1 h，杀死胞外细菌。无菌 PBS 洗涤后，加入 0.5% Triton-X 100 裂解细胞，10 倍比稀释后涂平板，37 °C 培养后菌落计数。

1.8 胞内存活试验

将 24 孔板内生长状态良好的 RAW264.7 细胞用无菌 PBS 洗涤后备用，将新鲜培养的 SAT52、 Δ rtsB、C Δ rtsB 用预冷无菌 DMEM 洗涤后调整 OD_{600} =1.0 后置于冰上，回复株以相应抗性 DMEM 重悬。按照 MOI=10 感染细胞，阴性对照组加等量相应抗性 DMEM，1 000 r/min 离心 10 min 后于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱感染 1 h。无菌 PBS 洗涤后，加入 1 mL 含庆大霉素 (100 µg/mL) 的 DMEM 杀

死黏附的细菌, 此时计为 0 h, 1 h 后用 PBS 洗涤, 然后用含庆大霉素(20 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的 DMEM 继续培养细胞, 于 0、3、6、9、12 h 收样。收样时, 将细胞以无菌 PBS 洗涤后, 加入 0.5% Triton-X 100 裂解细胞, 10 倍比稀释后涂平板, 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养后进行菌落计数。以 0 h 时细胞内的菌数作为基数 1, 计算各菌的胞内存活率。其中, 互补株 C Δ *rtsB* 始终使用氨基青霉素抗性的 DMEM。

1.9 半数致死量(LD₅₀)测定

将 SAT52、 Δ *rtsB*、C Δ *rtsB* 培养至对数生长期, 收集菌体并用预冷的无菌 PBS 洗涤 2 次, 然后以无菌 PBS 重悬菌体并进行 10 倍比稀释。分别以 1×10^8 、 1×10^7 、 1×10^6 、 1×10^5 、 1×10^4 、 1×10^3 CFU/只剂量腹腔感染 BALB/c 小鼠, 攻毒之后观察 14 d, 记录小鼠发病及死亡情况, 计算每株菌的半数致死量(LD₅₀)。

2 结果与分析

2.1 基因缺失株、互补株的构建及鉴定

利用 Red 同源重组构建 *rtsB* 基因缺失株, 对挑取的疑似阳性克隆株进行 PCR 鉴定。以外检引物 *rtsB*Out-F/R 进行 PCR 扩增, 野生株 SAT52 扩增出 1 030 bp 大小目的片段, 而缺失株 Δ *rtsB* 扩增出 742 bp

大小的目的片段(图 1)。PCR 扩增及测序结果表明, 基因缺失株 Δ *rtsB* 构建成功。以 SAT52 基因组为模板, 利用互补引物扩增 *rtsB* 基因互补片段, 酶切后构建互补质粒 pBAD-*rtsB*, 测序正确后电转化至缺失株 Δ *rtsB*, 构建互补株 C Δ *rtsB* (结果未展示)。

2.2 生长曲线及运动性测定

生长曲线结果显示, 野生株 SAT52、缺失株 Δ *rtsB*、互补株 C Δ *rtsB* 的生长速度基本相同, 表明调控蛋白 RtsB 不影响鼠伤寒沙门菌的生长特性(图 2A)。通过在半固体平板上分析 *rtsB* 基因缺失对运动能力的影响, 结果显示缺失株 Δ *rtsB* 的运动性显著高于野生株和互补株($P < 0.001$), 提示调控蛋白 RtsB 抑制鼠伤寒沙门菌的运动性(图 2B)。

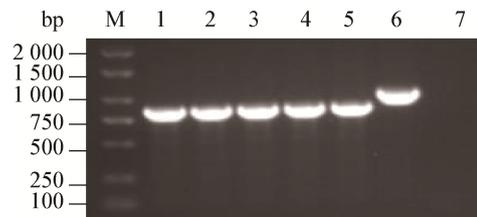


图 1 基因缺失株 Δ *rtsB* 的 PCR 鉴定

Figure 1 Identification of mutant strain Δ *rtsB* by PCR

注: M: DNA marker; 1-5: 缺失株 Δ *rtsB*; 6: 野生株 SAT52; 7: 阴性对照。

Note: M: DNA marker; 1-5: Mutant strain Δ *rtsB*; 6: Wild-type strain SAT52; 7: Negative control.

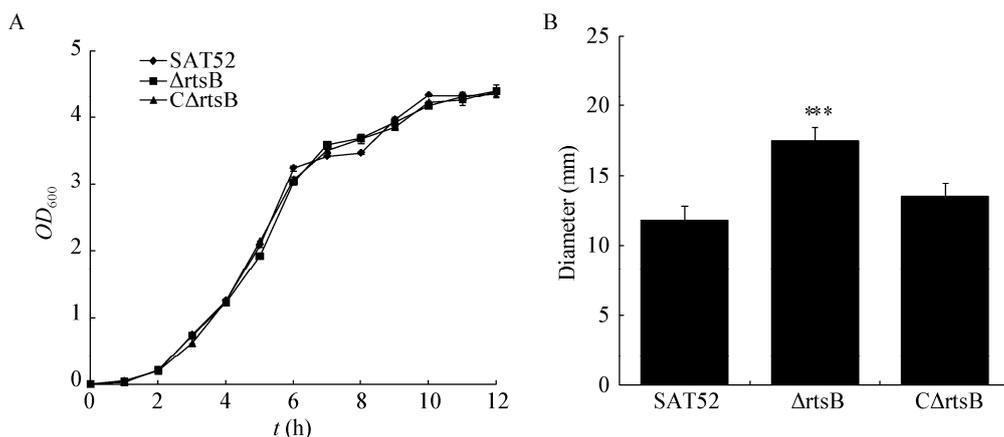


图 2 生长曲线及运动性能力测定

Figure 2 Bacterial growth kinetics and motility assays

注: A: 生长曲线; B: 运动性直径. ***: $P < 0.001$.

Note: A: Growth curves; B: Motility diameter of each strain. ***: $P < 0.001$.

2.3 生物被膜形成能力测定

为了分析 RtsB 蛋白对鼠伤寒沙门菌 SAT52 生物被膜形成能力的影响, 在 96 孔板进行了生物被膜定量试验。结果显示, 与野生株 SAT52 相比, 缺失株 Δ rtsB 的生物被膜形成能力显著下降 ($P < 0.001$), 并且互补株的生物被膜形成能力恢复至野生株水平, 表明 *rtsB* 基因有助于鼠伤寒沙门菌生物被膜的形成(图 3)。

2.4 黏附入侵能力测定

为了分析 *rtsB* 基因对于 SAT52 黏附侵袭能力的影响, 利用 HeLa 细胞进行黏附入侵试验。结果显示, 缺失株 Δ rtsB 对 HeLa 细胞的黏附及入侵能力均显著低于野生株 ($P < 0.01$, $P < 0.05$), 但互补株的黏附及入侵能力仅部分回复(图 4)。

2.5 胞内存活试验

胞内存活试验结果显示, 在感染 RAW264.7 细胞 9 h 及 12 h 后, 缺失株在小鼠巨噬细胞 RAW264.7 内的存活能力显著低于野生株 ($P < 0.001$), 互补株的胞内存活能力虽有所升高, 但未回复至野生株水平(图 5)。

2.6 LD₅₀ 测定

BALB/c 小鼠动物致病性结果显示, 野生株 SAT52、缺失株 Δ rtsB 和互补株 C Δ rtsB 的 LD₅₀ 分别为 3.16×10^3 、 5.01×10^5 、 3.16×10^5 CFU, 表明缺失株的毒力低于野生株, 而互补株 C Δ rtsB 的致病力部分回复(表 2)。

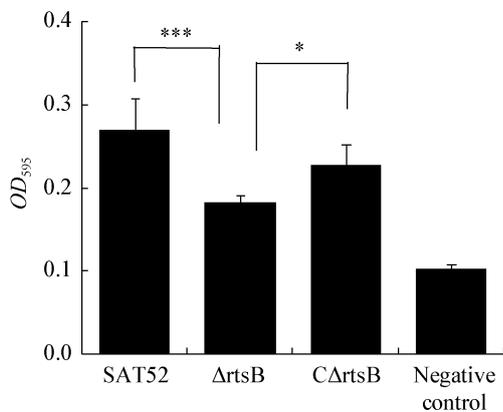


图 3 生物被膜形成能力测定
Figure 3 Bacterial biofilm formation assays
Note: *: $P < 0.05$; ***: $P < 0.001$.

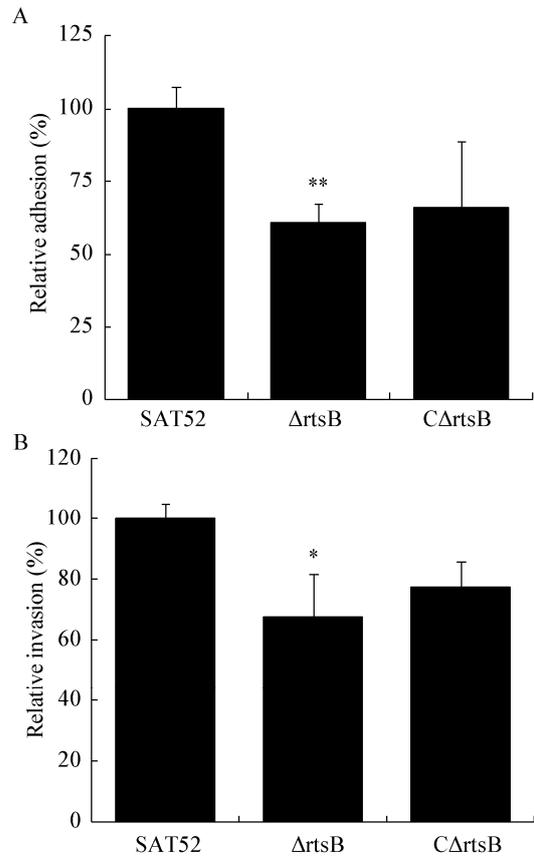


图 4 HeLa 细胞黏附入侵试验结果
Figure 4 Adhesion and invasion ability to HeLa cells

注: A: 相对黏附率; B: 相对入侵率. *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$.
Note: A: Relative adhesion; B: Relative invasion. *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$.

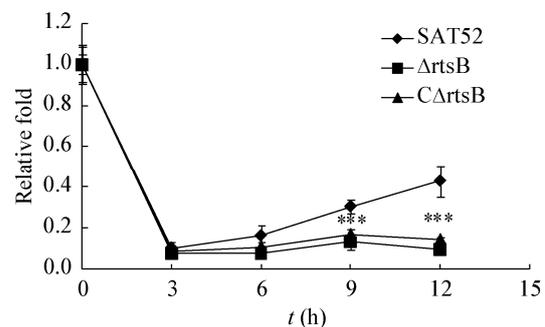


图 5 鼠伤寒沙门菌在小鼠巨噬细胞 RAW264.7 中的相对存活率
Figure 5 Intracellular survival rate of *S. typhimurium* strains in macrophage RAW264.7 cells
Note: ***: $P < 0.001$.

表 2 鼠伤寒沙门菌的 LD₅₀ 测定Table 2 Determination of LD₅₀ for *Salmonella typhimurium*

攻毒剂量 Dose of challenge (CFU)	死亡小鼠数量 Number of dead mice		
	SAT52	Δ <i>rtsB</i>	CΔ <i>rtsB</i>
1×10 ⁸	4/4	5/5	5/5
1×10 ⁷	5/5	4/5	5/5
1×10 ⁶	5/5	5/5	5/5
1×10 ⁵	5/5	0/5	0/5
1×10 ⁴	5/5	0/5	0/5
1×10 ³	0/5	0/5	0/5
LD ₅₀ value	3.16×10 ³	5.01×10 ⁵	3.16×10 ⁵

3 讨论与结论

沙门菌是一种胞内寄生菌, 能够感染各种动物, 普遍发生于世界各地, 严重制约着养殖业的发展。另外, 沙门菌也能感染人引发食物中毒等, 严重影响人类健康。感染过程中, 病原菌利用复杂的调控网络控制毒力基因的转录表达, 不但可以保存充足的能量及养分, 而且有助于其迅速适应环境、存活及感染。众所周知, 细菌感知外界环境信号分子, 并通过转录调控蛋白控制毒力基因的转录表达发挥致病作用。

鼠伤寒沙门菌调控蛋白 RtsB 的功能尚不十分清楚, 本研究通过 Red 同源重组技术构建了 *rtsB* 基因缺失株及互补株, 并分析其生物学特性。生长曲线测定结果显示, Δ*rtsB*、CΔ*rtsB* 的生长速度与野生株基本一致, 表明 RtsB 不影响鼠伤寒沙门菌的生长特性。运动性结果显示, 缺失 *rtsB* 基因使鼠伤寒沙门菌的运动能力增强, 表明 RtsB 抑制鼠伤寒沙门菌的运动性。其他研究结果表明 RtsB 可以抑制鞭毛基因 *fliC* 和 *flhDC* 的表达, 从而降低运动性; 另外, 在大肠杆菌中表达 RtsB 也阻断了菌体的运动, 表明 RtsB 可以抑制大肠杆菌 *flhDC* 操纵子的表达及运动性^[14]。生物被膜形成能力结果表明, *rtsB* 基因缺失导致鼠伤寒沙门菌的生物被膜形成能力减弱。生物被膜形成的第一步是细菌黏附定植于物体表面, 因此运动性的增强可能不利于

细菌的定植及生物被膜的形成。另外, 生物被膜是细菌在不利环境下自我保护的一种生存机制, 生物被膜的形成与很多疾病相关, 生物被膜能帮助细菌逃避宿主免疫防御, 从而有利于细菌的存活及致病性。因此, 缺失株 Δ*rtsB* 生物被膜形成能力降低可能是其致病力下降的原因之一。

小鼠致病性试验结果显示, 缺失株 Δ*rtsB* 的致病力下降至野生株的 0.6%, 互补株 CΔ*rtsB* 的致病力仅有部分回复。病原菌对宿主细胞的黏附和定植是成功感染的关键步骤, 细胞黏附入侵试验表明缺失株 Δ*rtsB* 的黏附能力显著低于野生株且侵袭能力有所降低。另外, 鼠伤寒沙门菌属于胞内病原菌, 能在感染细胞内生存和扩散是其营寄生生活及毒力的关键因素。本研究发现, *rtsB* 基因的缺失导致鼠伤寒沙门菌胞内存活能力降低, 从而导致其对小鼠的致病力下降。然而, *rtsB* 基因互补株对 HeLa 细胞的黏附入侵能力及 RAW264.7 细胞内的存活能力均未完全回复, 其可能是小鼠致病力未回复的原因。细菌通过不同的调控因子及系统协调控制基因转录表达, 从而在不同条件下发挥作用。本文通过质粒将调控因子 RtsB 互补至缺失株, *rtsB* 基因的拷贝数和表达量均高于野生株, 其可能是互补株未能回复至野生株水平的原因。

本文分析了鼠伤寒沙门菌 *rtsB* 基因缺失株及互补株的生物学特性及致病性, 发现调控蛋白 RstB 影响鼠伤寒沙门菌的运动性、生物被膜形成能力, 并在黏附细胞、胞内存活及致病性方面发挥重要作用。然而, 调控蛋白 RstB 的调控机制需要进一步研究, 可为深入了解鼠伤寒沙门菌的致病机制及防控相关疾病奠定基础。

REFERENCES

- [1] Gast RK, Guraya R, Jones DR, et al. Contamination of eggs by *Salmonella* Enteritidis in experimentally infected laying hens housed in conventional or enriched cages[J]. Poultry Science, 2014, 93(3): 728-733
- [2] Gantois I, Ducatelle R, Pasmans F, et al. *Salmonella enterica* Serovar Enteritidis genes induced during oviduct colonization and egg contamination in laying hens[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2008, 74(21): 6616-6622

- [3] Swaminathan B, Gerner-Smidt P, Barrett T. Focus on *Salmonella*[J]. Foodborne Pathogens and Disease, 2006, 3(2): 154-156
- [4] Zhang SP, Kingsley RA, Santos RL, et al. Molecular pathogenesis of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium-induced diarrhea[J]. Infection and Immunity, 2003, 71(1): 1-12
- [5] Xu JP, Jin LQ, Feng H, et al. Research progress on *Salmonella* food poisoning[J]. People's Military Surgeon, 2018, 61(3): 274-277 (in Chinese)
许敬平, 靳连群, 冯华, 等. 沙门菌食物中毒的研究进展[J]. 人民军医, 2018, 61(3): 274-277
- [6] Schauder S, Bassler BL. The languages of bacteria[J]. Genes & Development, 2001, 15(12): 1468-1480
- [7] González JE, Keshavan ND. Messing with bacterial quorum sensing[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2006, 70(4): 859-875
- [8] Zheng SC, Luo Y, Lu T. The structure and function of LuxR-family regulators[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2010, 22(9): 886-895 (in Chinese)
郑世超, 罗瑛, 鲁涛. LuxR 家族调控蛋白的结构及功能[J]. 生命科学, 2010, 22(9): 886-895
- [9] Bassler BL. Small talk: cell-to-cell communication in bacteria[J]. Cell, 2002, 109(4): 421-424
- [10] Ahmer BMM, van Reeuwijk J, Timmers CD, et al. *Salmonella typhimurium* encodes an SdiA homolog, a putative quorum sensor of the LuxR family, that regulates genes on the virulence plasmid[J]. Journal of Bacteriology, 1998, 180(5): 1185-1193
- [11] Fang YH, Sun P, Wei JZ, et al. Progress on *Salmonella* virulence genes[J]. Progress in Veterinary Medicine, 2010, 31(S1): 190-193 (in Chinese)
方艳红, 孙裴, 魏建忠, 等. 沙门菌毒力基因研究进展[J]. 动物医学进展, 2010, 31(S1): 190-193
- [12] Marcus SL, Brumell JH, Pfeifer CG, et al. *Salmonella* pathogenicity islands: big virulence in small packages[J]. Microbes and Infection, 2000, 2(2): 145-156
- [13] Ellermeier CD, Slauch JM. RtsA coordinately regulates DsbA and the *Salmonella* pathogenicity island 1 type III secretion system[J]. Journal of Bacteriology, 2003, 186(1): 68-79
- [14] Ellermeier CD, Slauch JM. RtsA and RtsB coordinately regulate expression of the invasion and flagellar genes in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium[J]. Journal of Bacteriology, 2003, 185(17): 5096-5108