

Pathogenicity Island Salmonellosis

Donna Mesina R. Pasaribu

Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi
Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Krida Wacana (UKRIDA)
Alamat Korespondensi Jl. Arjuna Utara No. 6 Jakarta Barat 11510

Abstrak

Salmonellosis adalah infeksi *Salmonella* pada saluran digestif manusia maupun hewan merupakan bakteri batang Gram negatif. Kemampuan *Salmonella* dalam menimbulkan suatu penyakit sangat dipengaruhi oleh *virulence-associated genes*. Kumpulan ekspresi *virulence-associated genes* terletak pada area lokus-lokus kromosom bakteri. Area (region) ini dinamakan *Pathogenicity Island* (PAIs). PAIs terdapat pada segmen DNA 1.6 Kb – 40 Kb, penyebarannya bervariasi diantara strain *Salmonella*, lokasinya berada dalam kromosom, namun beberapa serovar berada dalam plasmid. Untuk dapat bertahan di dalam sel hospes, *Salmonella* harus mampu melakukan kolonisasi dan mempertahankan kolonisasi sehingga proses infeksi tercapai. Mekanisme pertahanan bakteri diawali dari proses invasi, kemampuan melekat pada sel reseptor (adherence factor), mempertahankan proses inflamasi dan mampu mencapai sitotoksitas makrofag. Secara molekuler ekspresi kemampuan dalam mempertahankan efek patogenesis *virulence-associated genes* setiap protein yang diekspresikan mempunyai peran yang berbeda-beda.

Kata kunci: *Salmonellosis, Pathogenicity Island (PAIs), Virulence-associated genes.*

Abstract

Salmonellosis is an infection of Salmonella in human and animal digestive tract is caused by a Gram negative rod bacteria. The ability of Salmonella in the cause of a disease is strongly influenced by the virulence-associated genes. A collection of expression of virulence-associated genes located in the area of bacterial chromosomal loci. Area (region) is called Pathogenicity Island (PAIs). PAIs segment of DNA found on the 1.6 Kb - 40 Kb, distribution vary among strains of Salmonella, located in the chromosomes, but some are in a plasmid serovar. To be able to survive in the cell hospes, Salmonella must be able to create and maintain colonization so that the infection process is achieved. Bacterial defense mechanisms is initiated by the invasion, the ability to attach to cell receptors (adherence factor), maintaining the inflammatory process and are able to reach the cytotoxicity of macrophages. Molecular expression of the ability to maintain virulence-associated patogenesis effects of each protein that is overexpressed genes have different roles.

Key words: *Salmonellosis, Pathogenicity Island (PAIs), Virulence-associated genes.*

Pendahuluan

Dalam ilmu mikrobiologi tradisional patogen didefinisikan sebagai suatu spesies yang mempunyai kemampuan menimbulkan penyakit infeksi. Tetapi konsep ini berkembang dengan ditemukannya perbedaan potensial patogenik pada spesies yang sama antara isolat dan varian. Perbedaan potensial menimbulkan patogenesitas menjadi fungsi penting, seperti faktor *adherence* terhadap sel hospes, kemampuan invasi dan produksi toksin bakteri. Penelitian membuktikan bahwa adanya gen spesifik yang mengkode faktor patogenesitas, pada genom bakteri patogen dan tidak ditemukan pada varian non patogen.

Penemuan plasmid virulen dan *toxin converting phages* pada tahun 1960an, membuktikan bahwa *virulence-associated genes* merupakan elemen ekstrakromosomal dan dapat ditransfer secara horizontal. Kemudian pada tahun 1980an ditemukan bahwa adanya area kromosom yang mungkin membuat lokus-lokus

dari gen virulen yang berbeda antara anggota satu spesies atau genus. Area (region) ini dinamakan *Pathogenicity Island* (PAIs)¹.

Penemuan awal yang mendasari konsep PAIs adalah dengan ditemukannya *region genomic* tersendiri pembawa gen virulen bersama-sama dengan lokus yang berindikasi kuat untuk terjadinya transfer gen secara horizontal antara spesies berbeda maupun genus yang sama. Konsep PAIs inilah yang dikembangkan sebagai data dasar pada struktur genom dan patogenesitas spesies dari Enterobacteriaceae patogen.

Penggolongan PAI

PAI dapat didefinisikan berdasarkan kriteria dibawah ini:²

1. PAIs membawa gen yang mengkode satu atau lebih faktor virulensi seperti yang terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Faktor Virulensi yang Dikode oleh PAIs

Faktor virulensi	Bakteri
Adherence factor	Diarrheagenic <i>Eschereciae coli</i> , <i>Listeria spp</i> , <i>Vibrio cholera</i> , Uro Patogenic <i>Eschereciae coli</i> (UPEC).
Toxin	UPEC, <i>Staphylococcus aureus</i>
Iron uptake system	UPEC, <i>Salmonella flexneri</i> , <i>Yersenia sp</i> .
Invasive	Diarrheagenic <i>E. coli</i> , <i>Salmonella sp</i> , <i>Shigella sp</i> , <i>Listeria sp</i>
Type II secretion system	Enterohaemorrhagic <i>E. coli</i>
Type III secretion system	Diarrheagenic <i>Eschereciae coli</i> , <i>Pseudomonas syringae</i> , <i>Erwinia sp</i> , <i>Yersenia sp</i> , <i>Salmonella sp</i> , <i>Shigella sp</i> .
Type IV secretion system	<i>Helicobacter pylori</i>

2. PAIs terdapat pada genom bakteri patogen tapi tidak pada genom bakteri non patogen dari spesies yang sama atau yang berhubungan dekat.
3. PAIs menempati region genom yang besar. Sebagian PAIs mengcover region DNA dari 10 sampai 200 Kb atau lebih, yang mungkin merefleksikan pengenalan pada bagian DNA yang besar melalui transfer gen horizontal ke dalam sel yang baru.
4. PAIs sangat sering mengandung DNA sekuensing yang berbeda dari seluruh genom

dengan perbedaan pada kandungan G+C dan perbedaan penggunaan kodon.

5. PAIs menggambarkan elemen genetik yang berbeda sering diapit oleh *sequence Directly Repeated* (sDR)DNA.
6. PAIs sering dihubungkan dengan gen tRNA. Pada beberapa organisme prokariotik dan beberapa eukariotik, gen tRNA sering bertindak sebagai target site untuk integrasi DNA asing.
7. PAIs sering tersembunyi membawa atau mengkode gen fungsional faktor mobilitas seperti integrase, transposase atau bagian

dari elemen insersi (IS *element*) dan asal dari replikasi plasmid.

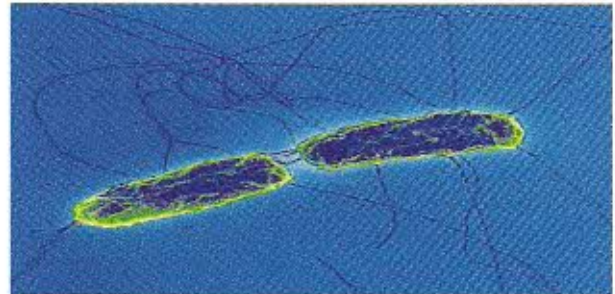
8. PAIs sering tidak stabil pada region DNA. PAIs ditemukan pada variasi gen patogen dengan kapasitasnya sebagai penyebab infeksi tidak hanya pada manusia tapi juga pada hewan dan tumbuhan.

Pathogenicity Island Salmonellosis

Salmonellosis adalah infeksi *Salmonella* pada saluran digestif manusia maupun hewan merupakan bakteri batang Gram positif. Salah satu spesies dari genus *Salmonella* adalah *Salmonella enterica*, mempunyai lebih 2300 serotipe.¹ Pembagian serotipe berdasarkan antigen flagel dan lipopolisakarida yang tidak menggambarkan adanya hubungan genetic pada spesies, spesifisitas host atau jenis penyakit yang ditimbulkan. Sebagai contoh, subspecies 1 yang termasuk serovar *Thypi*, merupakan serotipe pada manusia menyebabkan demam tifoid, serotipe *Typhimurinum* menyebabkan gastroenteritis pada manusia dan *thypoid like disease* pada tikus. Pada negara berkembang *Salmonella* merupakan penyebab infeksi demam typhoid dan pada negara maju merupakan penyebab kasus gastroenteritis.

Infeksi *Salmonella* terjadi karena mengkonsumsi makanan atau air yang

terkontaminasi. Sebelum melekat dan masuk ke dalam sel epitel usus halus, bakteri harus melewati pH asam dari lambung dan mampu bertahan dalam darah serta bereplikasi dalam makrofag hepar, lien dan pada infeksi kronis bakteri bersembunyi dalam kantung empedu.



Sumber <http://phys.org/news83593133.html>

Gambar 1. Struktur sel *Salmonella*

Pada bakteri *Salmonella* terdapat segmen DNA yang spesifik dan berperan penting dalam virulensi. Segmen DNA ini berbeda panjangnya (1.6 Kb – 40 Kb),¹ penyebarannya bervariasi diantara strain *Salmonella*, dan berperan dalam terjadinya infeksi. Lokasinya berada dalam kromosom, namun beberapa serovar berada dalam plasmid.

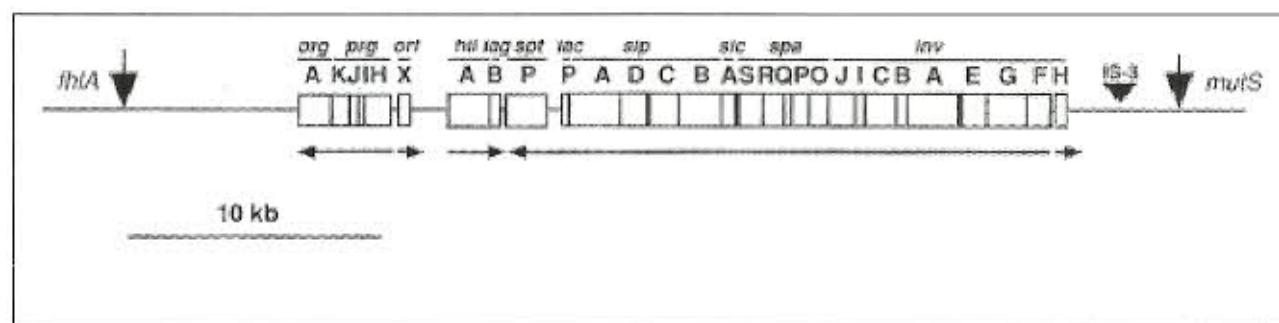
Tabel 2. *Pathogenicity Island* (PAIs) pada Beberapa Organisme.³

PAIs	Ukuran (Kb)	Lokasi (min)	Peranan dalam virulensi
SPI-1	40	63	Invasi sel epitel, apoptosis makrofag
SPI-2	40	30.7	Proliferasi intraseluler, penyakit sistemik
SPI-3	17	81	Bertahan dalam makrofag
SPI-4	25	92	Bertahan dalam makrofag
SPI-5	7	20	Enteropatogenesis

Struktur Genetik dan Pengaturan *Pathogenicity Island* SPI-1

SPI-1 merupakan segmen DNA 40 Kb dengan lokasi pada 63 min pada kromosom *Salmonella enterica* serovar *Thypimurium*.

Diapit oleh gen *fhIA* dan *mutS*, hal ini membedakan dengan PAI lainnya yang biasanya oleh gen tRNA. Sementara mekanisme integrasi SPI-1 ke dalam *Salmonella* tetap tidak diketahui. Elemen IS3 berada pada ujung kanan SPI-1.



Gambar 2. Gambaran Gen SPI-1 yang Dikode pada Centisome 63.³

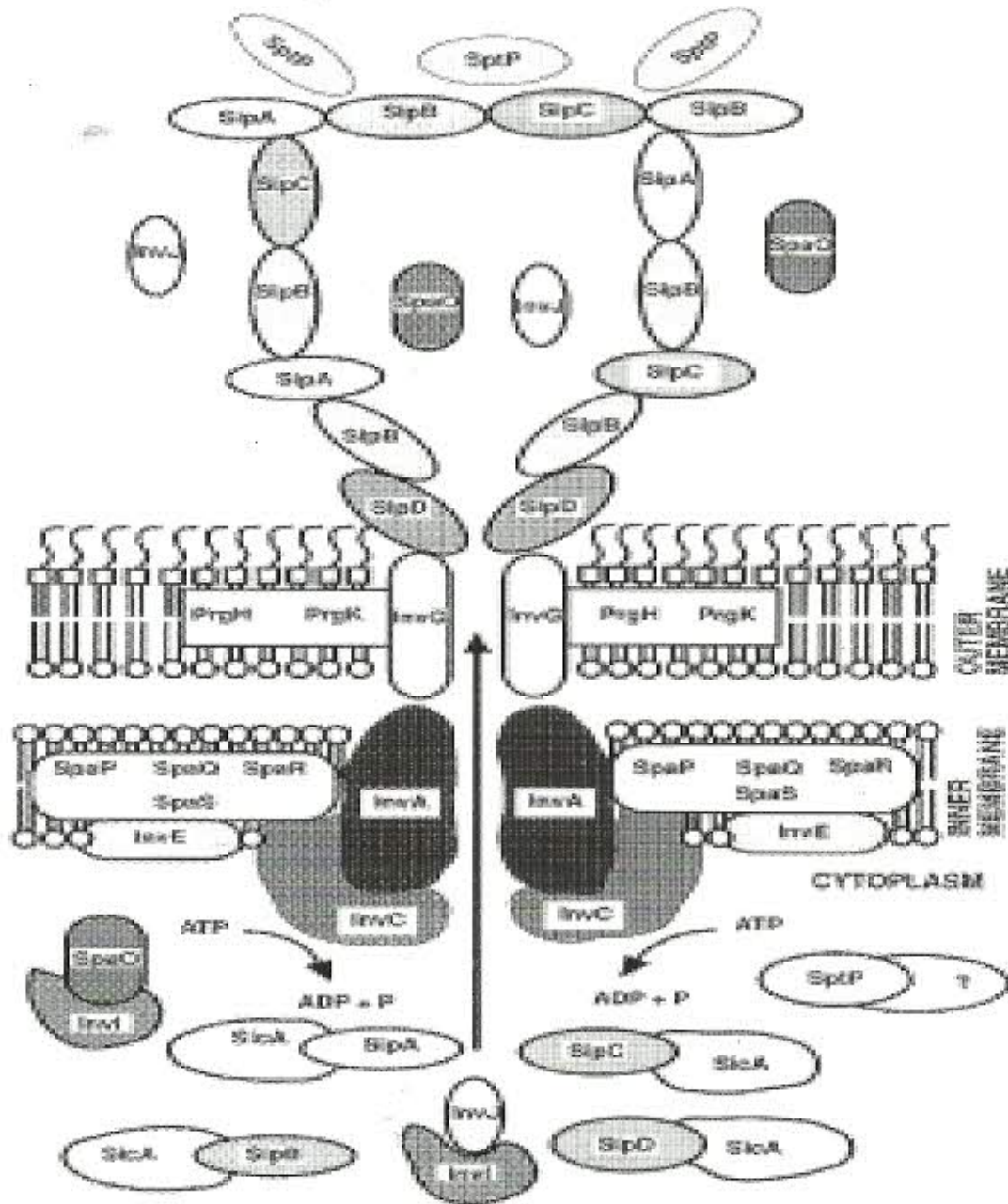
Organisasi gen pulau patogenesis dikodekan pada 63 centisome dari kromosom *Salmonella typhimurium* (SPI-1). Panah vertikal menunjukkan perkiraan batas SPI-1 dan lokasi IS3 seperti urutan. Panah horizontal menunjukkan arah transkripsi gen-gen

Fungsi SPI-1 dalam Mengkode Protein

Sistem sekresi tipe III yang mengkode SPI-1 memudahkan terjadinya translokasi beberapa protein dalam sel eukariotik. Hal ini menyebabkan terjadinya perubahan dalam hospes, termasuk membran *ruffling* dan gabungan dengan signal *transduction pathways*. Protein ini berperan dalam kemampuan *Salmonella* untuk masuk dalam sel nonfagositik dan merangsang apoptosis dalam makrofag.^{1,3}

Komponen struktural apparatus sekresi SPI-1 (gambar 3) terdiri dari:

1. Protein membran dalam merupakan komponen structural yang membantu pada proses translokasi.
2. Protein membran luar mengatur system sekresi dan regulasi gen-gen yang terlibat dalam mengkode fungsi SPI-1.
3. Protein yang dibutuhkan untuk transduksi energi berperan penting untuk memberikan energi system sekresi dan gen yang diekspresikan *InvC* mempunyai aktivitas ATPase.
4. Protein yang diperlukan untuk menghalangi ekspor protein (*Chaperons*) berfungsi membantu proses sekresi dan mempertahankan target protein pada saat konformasi sehingga tidak terjadi degradasi semua protein. *Chaperon* dikode disamping gen yang mengkode target protein.
5. Protein yang diperlukan untuk regulasi, berperan dalam invasi dan pengaturan ekspresi untuk tidak mudah diidentifikasi.
6. Protein lain, dibutuhkan untuk modifikasi post transkripsional dari protein ekspor, berperan dalam kemampuan *Salmonella* melekat pada sel epitel dan dalam interaksi inisiasi bakteri dengan sel hospes.



Gambar 3. Model Sekresi Protein SPI-1 Tipe III Mencakup Membran Bakteri Dalam dan Luar.²

Protein membran dalam: Inva, SPAP, SpaQ, Spar, spa. Protein membran dalam yang terasosiasi: Inva, inve. Protein membran luar: InvG, PrgH, PrgK. Protein pendamping: SicA. Proyein pendamping: InvI. Sekret protein yang terlibat dalam sekresi: InvJ, SpaO. Secret protein dan dengan fungsi efektor putatif (protein target): Sipa, SipB, SIPC, SIPD, SptP. Beberapa protein target dapat menjadi bagian dari struktur supramolekul

Peranan dalam Virulensi SPI-1

Untuk dapat bertahan di dalam sel hospes, Salmonella harus mampu melakukan kolonisasi dan mempertahankan kolonisasi sehingga proses infeksi tercapai. Mekanisme

pertahanan bakteri diawali dari proses invasi, kemampuan melekat pada sel reseptor (*adherence factor*), mempertahankan proses inflamasi dan mampu mencapai sitotoksitas makrofag. Secara molekuler ekspresi kemampuan dalam mempertahankan efek

patogenesisitas *virulence-associated genes* setiap protein mempunyai peran yang berbeda-beda.

1. Invasi

SPI-1 diperlukan untuk invasi pada beberapa serovar Salmonella yaitu Thypimurium, Thyphi, Enteritidis, Gallinarum dan Dublin. Kebanyakan gen SPI-1 digunakan untuk menginduksi membran *ruffling* dan reorganisasi sitoskeleton sel hospes yang kemudian menyebabkan bakteri masuk ke dalamnya.² Pada serovar Typhimurinum yang memegang peranan penting adalah sel M, sel tersebut merupakan tempat masuknya bakteri ke dalam usus halus tikus. Kemungkinan Salmonella dapat menginvasi sel M dengan mekanisme independen.

2. Perlekatan (*Adherence*)

Gen SPI-1 tidak diperlukan untuk melakukan adherence pada sel epitel kecuali *invH*.² Hal ini menunjukkan bahwa perlekatan dan masuknya bakteri secara genetic merupakan peristiwa yang terpisah. Beberapa mutan *invH* dari serovar Enteritidis akan berkurang daya invasinya namun tidak dengan daya perlekatannya.

3. Inflamasi

Protein *SopB/SigD* dan *InvH* berperan menimbulkan sekresi cairan dan respon inflamasi

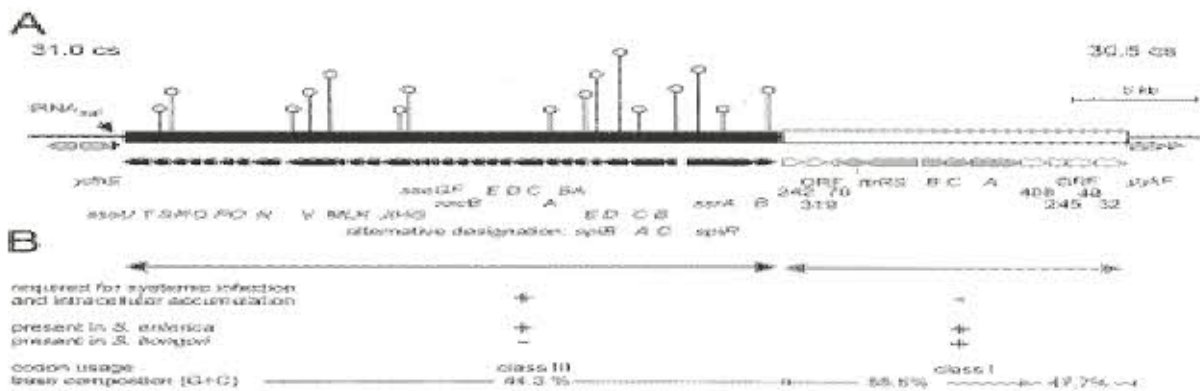
di ileum yang terinfeksi yang diprovokasi oleh migrasi leukosit PMN ke dalam mukosa intestinum dan lumen usus.² Interaksi Salmonella dengan sel epitel akan meningkatkan sinyal transeptelial kepada leukosit PMN, mutasi dalam gen SPI-1 akan melindungi organisme dari respon imun.

4. Sitotoksitas Makrofag

Salmonella bersifat sitotoksik terhadap makrofag, pada sumsum tulang menyebabkan terjadinya apoptosis. Efek tersebut tergantung pada sistem sekresi tipe III SPI-1 dan beberapa protein yang disekresikan, tetapi gen-gen yang mengalami mutan seperti *invA* tidak sitotoksik.^{1,2}

Struktur Genetik dan Pengaturan Pathogenicity Island SPI-2

Lokasi SPI-2 terletak pada 30.7 min pada kromosom serovar Thypimurium dan diapit oleh gen *pykF* dan *valV* tRNA. SPI-2 terdiri dari 32 gen yang mengkode apparatus sekresi tipe III yang diduga mempengaruhi protein dan berhubungan dengan chaperons dan 2 komponen sistem regulator.



Gambar 4 A. Gen yang mengkode elemen struktural dan regulator TTSS (arah panah) Gambar 4 B. Molekul dan fungsional SPI2 mengindikasikan bahwa segmen 25 kb diperlukan untuk infeksi sistemik dan mungkin mewakili akuisisi independen. Kedua segmen SPI-2 memiliki karakteristik yang berbeda (kodon penggunaan, komposisi dasar).

Fungsi SPI-2 dalam Mengkode Protein

Protein *Spic* merupakan efektor dan *Spia* merupakan komponen yang diperlukan untuk translokasi protein *Spic* dalam sitosol sel host.^{3,4} Produk gen memperlihatkan rangkaian yang mirip dengan system sekresi tipe III. Produk gen *ssaA* dab *ssaB* sebagai *chaperone* efektor,

sedangkan *ssaE* sampai *ssaG* mengkode efektor system *Spic-Ssa*. Protein *Spic* bertanggung jawab untuk kemampuan Salmonella dalam mengganggu intraselluler *trafficking*, sehingga Salmonella dapat bertahan dalam vakuola sel hospes, tetapi mutasi pada *Spic* yang tidak dapat menghambat fungsi vesikel. Ochman berpendapat bahwa translokasi protein melalui

system Spi-Ssa yang menyeberangi membran fagosom dan ke dalam sitosol hospes dapat menghambat fungsi fagosom-lisosom.^{2,3}

Peranan dalam Virulensi SPI-2

Untuk mempertahankan proses inflamasi sehingga proses sitotoksitas selluler tercapai, *virulence-associated genes* Salmonella mampu mengekspresikan berbagai aksi di dalam sel hospes, seperti yang diekspresikan oleh molekul SP-2, antara lain:

1. Proliferasi Intraseluler

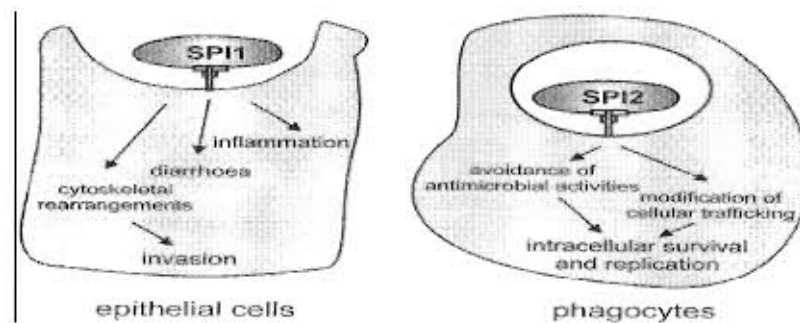
Spi-2 berperan dalam kemampuan Salmonella bertahan dan berproliferasi dalam sel hospes, karena mutan SpiA tidak mampu bereplikasi sebaik Salmonella *wild tipe* dalam makrofag.

Tetapi saat ini telah diketahui bahwa beberapa mutan SPI-2 kurang berperan dalam survival dan replikasi dalam makrofag.^{2,5}

2. Invasi Sel Epitel dan Resistensi terhadap Komponen Antimikroba

Mutan SPI-2 tidak dapat mensekresi SPI-1 yang mengkode protein SipC dan sitotoksitasnya terhadap makrofag menurun.⁵ Sistem sekresi tipe III Spi-1 dan SPI-2 tidak dapat berinteraksi dalam kondisi yang tidak normal, karena:

- Defek fenotip pada mutasi sangat spesifik
- Plasmid sebagai tempat copi dan invasi mutan tipe wild tipe tidak dapat menyimpan kembali sekresi SpiC.
- Gen SPI-1 dan SPI-2 diekspresikan pada kondisi yang berbeda.



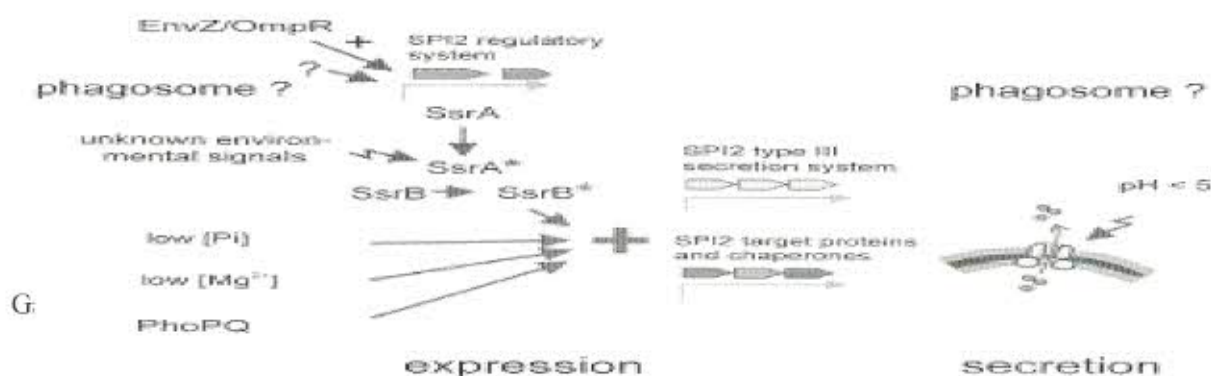
Gambar 5: Interaksi *Salmonella thypi* menginvasi sel host.²

Eksresi SPI1- yang dikodekan berfungsi untuk invasi sel host dan timbulnya penyakit diare. Sebaliknya, ekspresi SPI2-yang dikodekan Salmonella tampaknya dibatasi secara intraseluler. Sinyal dan ekspresi gen yang menginduksi phagosome SPI-2 memberikan kontribusi bagi kelangsungan hidup dan replikasi Salmonella secara intraseluler.

Adanya gangguan pada assembling flagel berperan dalam menghasilkan *flagellin-derived fragment* dalam supernatan kultur mutan SpiA namun tidak pada supernatan mutan SPI-1.^{2,5} Mutan SPI-2 sensitif terhadap polimiksin, gentamisin dan komplemen serum karena adanya kerusakan dinding sel yang timbul akibat produksi protein.

Pengaturan Gen SPI-2

SPI-2 dikode oleh 2 komponen system yang mengandung sensor putative dan regulator respon (Gambar 6).

Gambar 6. Pengaturan Ekspresi Gen Virulensi SPI-2.³

Sinyal lingkungan yang mempengaruhi ekspresi gen virulensi SPI-2 dan sekresi unsur-unsur TTSS. Banyak sinyal yang mempengaruhi ekspresi SPI-2 akan dihadapi oleh Salmonella dalam phagosome sel inang terinfeksi.

Struktur Genetik dan Pengaturan Pathogenicity Island SPI-3

SPI-3 merupakan segmen 17 Kb yang terletak di gen sel C tRNA pada min 81 kromosom serovar Thypemurium. Sel C merupakan tempat insersi dari 2PAI dan merupakan retronphage *E. coli*. Secara genetik SPI-3 bersifat stabil, evolusi terjadi melalui proses bertahap.^{3,4,5}

Fungsi SPI-3 dalam Mengkode Protein

Merupakan tempat 10 kerangka baca (*open reading frame*) yang di atur oleh 6 unit transkripsional, termasuk di dalamnya adalah operon *mgtCB* mengkode afinitas transporter Mg^{2+} dan diperkirakan menempati membran dalam sehingga berperan dalam transport Mg^{2+} . Gen *mgtC* membuat Salmonella mampu tumbuh dalam lingkungan dengan kandungan Mg^{2+} rendah. *MgtC* berfungsi memperantarai transport Ni^{2+} atau Co^{2+} dan diperlukan untuk insersi membran atau fungsi transport protein *MgtB*.^{3,5}

SPI-3 mengkode protein *MisIL*, yang terdiri dari N-terminal effector dan C-terminal conserved yang membentuk saluran pada membran luar. Protein *MarT* sebagai regulator, terdiri dari transmembran potensial pada regio sentral dan protein *SugR* berperan untuk pertukaran energi.³

Peranan dalam Virulensi SPI-3

Virulence-associated genes yang mengekspresikan sitotoksisitas makrofag dan

kemampuan Salmonella bertahan dalam makrofag dikode oleh Gen *mgtC*. Gen *mgtC* diperlukan untuk intramakrofag survival dan kemampuan virulensi. Gen yang berperan dalam invasi sel epitel dan makrofag survival adalah *sugR*, *rhuM*, *fidL*, *mart*, *mgtB*.^{3,5} Beberapa gen-gen tersebut terbatas penyebarannya pada Salmonella, dan diduga berperan dalam spesifisitas hospes dan infeksi kronik. Regulasi gen SPI-3 diatur oleh regulator *phoP* dan transkripsi operon *mbtCB* diinduksi oleh rendahnya kadar Mg^{2+} .⁵

Pathogenicity Island SPI-4

SPI-4 merupakan segmen 25 Kb yang berlokasi downstream dari tRNA-like gene pada 92 min kromosom serovar Thypimurium. Merupakan tempat 18 open reading frame, seperti ORF-C, ORF-D, ORF-R, produk proteinnya mempunyai kemiripan dengan protein yang terlibat dalam sekresi toksin.^{3,5} Mutan pada insersi transposon mengurangi kemampuan bertahan dalam makrofag.

Struktur Genetik, Organisasi dan Pengaturan Pathogenicity Island SPI-4

Merupakan segmen dengan 7 Kb, terletak dibawah gen serT tRNA pada daerah 20 min kromosom serovar Dublin.^{3,4} Mengkode 6 protein diantaranya *SopB* (*inositol phosphate*), *Inv-Spa* (system sekresi III), *PipC* (protein asam yang menjadi chaperon), *Pipl* (protein membran), sedangkan fungsi protein yang lain belum diketahui dengan pasti.

Peranan dalam Virulensi Pathogenicity Island SPI-4

Inseri gen *sopB*, *pipA*, *pipB* atau *pipD* akan menurunkan sekresi cairan dan respon inflamasi pada model ileum sapi. Strain mutan mempunyai kemampuan menyebabkan penyakit sistemik pada tikus, tetapi mutan *pipD* memperlihatkan penurunan virulensi yang mirip dengan strain mutan operon *sopB*. Mutan SPI-5 tidak menunjukkan penurunan kemampuan invasi terhadap sel hospes.^{2,3,5}

Virulence Plasmid

Hampir semua serovar *Salmonella* nontyphoid patogen mempunyai plasmid virulensi. Plasmid virulensi tersebut diekspresikan oleh 5 gen *spvRABCD*, dan terbukti menimbulkan infeksi yang letal pada tikus sedangkan pada *Thyphimurium*, gen *spv* diperlukan untuk proliferasi.^{4,5} Gen *spv* ekspresikan pada fase pertumbuhan stationer atau dalam lingkungan yang buruk, seperti terbatasnya zat besi dan pH yang rendah. Ekspresi ini juga diinduksi setelah terjadi fagositosis *Salmonella* oleh makrofag sel epitel usus dan hepatosit.

Kesimpulan

Salmonella harus mampu melakukan kolonisasi dan mempertahankan kolonisasi sehingga proses infeksi tercapai. Mekanisme pertahanan bakteri diawali dari proses invasi, kemampuan melekat pada sel reseptor (adherence factor), mempertahankan proses inflamasi dan mampu mencapai sitotoksitas makrofag. Secara molekuler ekspresi kemampuan dalam mempertahankan efek patogenesisitas *virulence-associated genes* setiap protein yang diekspresikan mempunyai peran yang berbeda-beda.

Virulence-associated genes Salmonellosis merupakan elemen ekstrakromosomal sedangkan *Pathogenicity Island* Salmonellosis merupakan

region genomic pada area kromosom yang membawa lokus-lokus gen virulen yang berbeda. Setiap elemen transposon, lokus-lokus gen virulen, sangat dimungkinkan terjadi transfer gen secara horizontal antara spesies berbeda maupun genus yang sama. Kemampuan efek patogenesisitas Salmonellosis akan menurun bila terjadi gangguan pada assembling komponen struktur sel, *region genomic*, dan mutan pada inseri elemen transposon.

Daftar Pustaka

1. Groisman, E.A., Blanc-Potard, A.B, Uchiya, K. Pathogenicity Island and Evolution of *Salmonella* Virulence in Pathogenicity Island and other mobile Virulence Elements. ASM Press, Washington. 1999. 556p.
2. Suarez, M., Russmann, H. Molecular mechanism of *Salmonella* invasion: the type III secretion system of the pathogenicity island I. *Internal Microbiol.* 1988. 1: 197-204.
3. Hensel, M., *et al.* Genes encoding putative effector proteins of the type III secretion system of *Salmonella* Pathogenicity Island 2 are required for bacterial virulence and proliferation in macrophages. *Mol Microbiol.* 1998. 30: 163-174.
4. Groisman E.A., Sturmoski, M.A., Solomon, F.R., Lin, R., Ochman, H. Molecular, functional, and evolutionary analysis of sequences specific to *Salmonella*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993. 90: 1033-37
5. Hacker, J., Blum-Oehler, G., Mühldorfer, I., Tschäpe, H. Pathogenicity islands of virulent bacteria: structure, function and impact on microbial evolution. *Mol Microbiol.* 1997. 23: 1089-97
6. Brinkmann, V. Evolution of typhoid bacteria: Infection Biology In a study. Published in the latest issue. *Science.* 2006, 24 November. Diunduh dari <http://phys.org/news83593133.html> Senin, 4 Juni 2012 pukul 12.00 Wib.