

空肠弯曲菌鞭毛 III 型分泌系统及其效应蛋白的研究进展

武金亮^{1,2}, 崔一芳¹, 郭芳芳¹, 胡格^{*2}, 徐福洲^{*1}

1 北京市农林科学院畜牧兽医研究所 畜禽疫病防控技术北京市重点实验室, 北京 100097

2 北京农学院 动物科学技术学院, 北京 102206

武金亮, 崔一芳, 郭芳芳, 胡格, 徐福洲. 空肠弯曲菌鞭毛 III 型分泌系统及其效应蛋白的研究进展[J]. 微生物学通报, 2025, 52(2): 501-509.

WU Jinliang, CUI Yifang, GUO Fangfang, HU Ge, XU Fuzhou. Recent advances in the flagellar type III secretion system and effectors of *Campylobacter jejuni*[J]. Microbiology China, 2025, 52(2): 501-509.

摘要: 空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*)是最常见的食源性病原细菌之一, 在世界范围内广泛流行, 感染人和动物表现不同的临床症状和病理变化, 特别是家禽感染后不表现任何临床症状, 成为人感染的主要来源, 解析该菌在宿主体内的感染和定殖机制对其防控具有关键作用。空肠弯曲菌通过鞭毛 III 型分泌系统分泌效应蛋白, 注入宿主细胞内, 与细胞内蛋白结合, 调控宿主细胞信号通路, 改变宿主细胞防御机制, 在空肠弯曲菌感染和定殖宿主过程中发挥重要作用。本文就空肠弯曲菌鞭毛 III 型分泌系统分泌效应蛋白的种类及作用机制, 以及在解析该菌致病和定殖方面的作用进行综述, 对深入理解空肠弯曲菌的致病机制具有重要意义。

关键词: 空肠弯曲菌; 鞭毛 III 型分泌系统; 细菌效应蛋白; 弯曲菌入侵抗原

资助项目: 北京市农林科学院创新能力建设专项(KJCX20220422); 北京市农林科学院畜牧兽医研究所改革与发展基金(XMS202408)

This work was supported by the Special Program on Science and Technology Innovation Capacity Building of Beijing Academy of Agriculture and Forestry Sciences (KJCX20220422), and the Research and Development Foundation of Institute of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Beijing Academy of Agriculture and Forestry Sciences (XMS202408).

*Corresponding authors. E-mail: HU Ge, bnhuge@126.com; XU Fuzhou, fuzhouxu@163.com

Received: 2024-06-30; Accepted: 2024-08-01; Published online: 2024-09-12

Recent advances in the flagellar type III secretion system and effectors of *Campylobacter jejuni*

WU Jinliang^{1,2}, CUI Yifang¹, GUO Fangfang¹, HU Ge^{*2}, XU Fuzhou^{*1}

1 Beijing Key Laboratory for Prevention and Control of Infectious Diseases in Livestock and Poultry, Institute of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Beijing Academy of Agriculture and Forestry Sciences, Beijing 100097, China

2 Animal Science and Technology College, Beijing University of Agriculture, Beijing 102206, China

Abstract: *Campylobacter jejuni* is one of the most common foodborne pathogenic bacteria worldwide. Humans and animals infected by *C. jejuni* exhibit different clinical symptoms and pathological changes. Domesticated birds infected by this pathogen did not present clinical symptoms, becoming the main source of human infection. Elucidating the mechanisms of infection and colonization plays a key role in the prevention and control of *C. jejuni*. *C. jejuni* secretes effectors through the flagellar type III secretion system (T3SS). The effectors are injected into host cells and bind to intracellular proteins, thus regulating the signaling pathways and altering the defense mechanisms of host cells. Therefore, the effectors play an important role in the infection and colonization of *C. jejuni*. This article reviews the flagellar T3SS of *C. jejuni*, the types and mechanisms of T3SS effectors, and the roles of T3SS effectors in infection and colonization of *C. jejuni*. This review is of great significance for a deeper understanding of the disease-inducing mechanism of *C. jejuni*.

Keywords: *Campylobacter jejuni*; flagellar type III secretion system; bacterial effector; *Campylobacter* invasion-related antigen

空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*)是世界范围内引起食源性疾病的最常见细菌之一^[1]。该菌感染人引起急性和自限性的腹泻,常伴随发热、头痛和恶心,每年约有1亿人受到影响^[2],此外,该菌感染与人自身免疫性疾病如格林-巴利综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)等密切相关^[3];动物感染空肠弯曲菌出现腹泻、母畜流产等临床表现^[4],但家禽感染后在肠道内高水平定殖且不引起任何临床症状,通过食源性传播成为感染人的主要来源^[5]。人空肠弯曲菌感染定量风险评估表明,当家禽空肠弯曲菌带菌量降低2 log₁₀,人感染几率可降低至1/30(比如,每10万人发病数从300降低至10),因而通过减少家禽带菌量可显著降低人感染的风险^[6]。近年来已报道利用

各种策略降低家禽肠道空肠弯曲菌定殖水平^[6],研究人员通过饲喂鸡益生菌^[7]、口服免疫携带 *cjaA* 基因的乳酸乳球菌(*Lactococcus lactis*)载体^[8],以及肌肉注射接种肠菌素结合载体疫苗^[9]等不同方法,短期内只能降低鸡肠道内空肠弯曲菌定殖水平,不能从根本上阻断空肠弯曲菌定殖。究其根本,主要是对空肠弯曲菌在家禽肠道内的定殖机制认识不足。

目前,国内外有关空肠弯曲菌定殖鸡肠道的机制研究相对较少,我们在此方面开展了一些探索,比如,为解析空肠弯曲菌利用肠杆菌科细菌分泌的肠菌素摄取铁的机制,我们建立了检测肠菌素的 ic-ELISA 方法,证实空肠弯曲菌自身不产生肠菌素^[10];鉴定了不同宿主源

弯曲菌黏附侵袭肠上皮细胞及在鸡肠道内定殖方面的差异^[11]；通过体内外试验证实空肠弯曲菌感染诱导鸡宿主防御肽的动态表达，提示空肠弯曲菌抑制鸡宿主防御肽表达可能是其在鸡肠道内持续定殖的免疫逃逸策略^[12]。然而，空肠弯曲菌感染后如何与宿主肠上皮细胞及免疫细胞作用来发挥其免疫调控机制尚不清楚。

近年来的研究发现，病原细菌通过表达效应蛋白注入宿主细胞内，调控宿主细胞生物学功能，促进病原细菌在宿主体内生长和定殖，在病原细菌与宿主相互作用过程中发挥重要作用^[13-15]。细菌效应蛋白是指一类由细菌合成并通过型分泌系统(type secretion system, TSS)注入宿主细胞内、与细胞内蛋白结合、调控宿主细胞信号通路、改变宿主细胞防御机制、在细菌与宿主相互作用过程中发挥重要作用的一类蛋白质^[16-17]。分泌效应蛋白的 TSS 主要包括 T3SS、T4SS 和 T6SS 等，其中 T3SS 由于在不同种属细菌中分布范围广且分泌效应蛋白种类多而受到广泛关注，目前研究报道得最多也最深入^[17]。从结构上看，T3SS 由基座、ATPase 蛋白、内膜输出装置、MS 环、C 环和注射针等组成^[18]，成为细菌将效应蛋白直接注入宿主细胞的结构基础。目前研究显示，T3SS 效应蛋白主要通过 4 种作用机制来控制细胞功能，促进细菌在宿主体内定殖、复制和扩散^[19]：(1) 效应蛋白与宿主蛋白直接作用阻断或劫持宿主细胞功能。(2) 模仿宿主蛋白的结构或功能来控制细胞生理活动。(3) 对宿主蛋白进行翻译后修饰来改变其功能。(4) 发挥蛋白酶活性，通过裂解或降解宿主蛋白来重组其功能。效应蛋白通过不同的作用机制调控宿主细胞的生物学功能，表明病原细菌与宿主相互作用的复杂性。

目前在空肠弯曲菌中已鉴定多种效应蛋白^[20-21]，与其他革兰氏阴性细菌通过 T3SS 分泌效应蛋白不同，空肠弯曲菌基因组中未发现 T3SS 系统^[22]，利用小肠结肠炎耶尔森氏菌(*Yersinia enterocolitica*)筛选方法^[23]，证实空肠弯曲菌可通过鞭毛 III 型分泌系统(flagellar type III secretion system, FT3SS)分泌效应蛋白，参与细菌与宿主细胞的相互作用^[24]。空肠弯曲菌 FT3SS 基本结构及其分泌的效应蛋白如图 1 所示。

1 鞭毛 III 型分泌系统

鞭毛是空肠弯曲菌的关键毒力因子，提供细菌运动性，缺失鞭毛部分基因可导致运动力丧失^[25]，在宿主肠道定殖和致病过程中发挥重要作用^[26]。鞭毛由基体、鞭毛钩和鞭毛丝组成，其中基体部跨越内膜和外膜；鞭毛钩是一个从底部延伸出来的短而弯曲的管道，主要由 FlgE 蛋白组成，并被钩丝连接蛋白 FlgK 和 FlgL 覆盖，组成鞭毛钩的部件通过未成形的鞭毛分泌，并且在鞭毛管口处进行组装^[27]；鞭毛钩组装完成后，分泌组成鞭毛细丝的蛋白 FlaA 和 FlaB，形成约 3 μm 的鞭毛细丝^[27-28]；随后，Flid 蛋白覆盖鞭毛细丝，使鞭毛蛋白亚基聚合生成完整且具有分泌功能的鞭毛^[29]。鞭毛钩是该菌分泌效应蛋白的关键，缺失 FlgK、FlgL 和 FlgE 使鞭毛丧失形成鞭毛细丝的能力，从而导致不能分泌效应蛋白^[30-31]。研究发现，除鞭毛旋转马达和鞭毛尾部以外，FT3SS 与 T3SS 结构大致相同，空肠弯曲菌利用 FT3SS 通过鞭毛中心通道既分泌鞭毛蛋白，使细菌具有运动力，又分泌效应蛋白，参与细菌与宿主细胞的相关作用^[24,32-33]。当细菌与宿主细胞接触时，通过 FT3SS 跨越细菌的膜结构，将效应蛋白注入宿主细胞内^[34]。

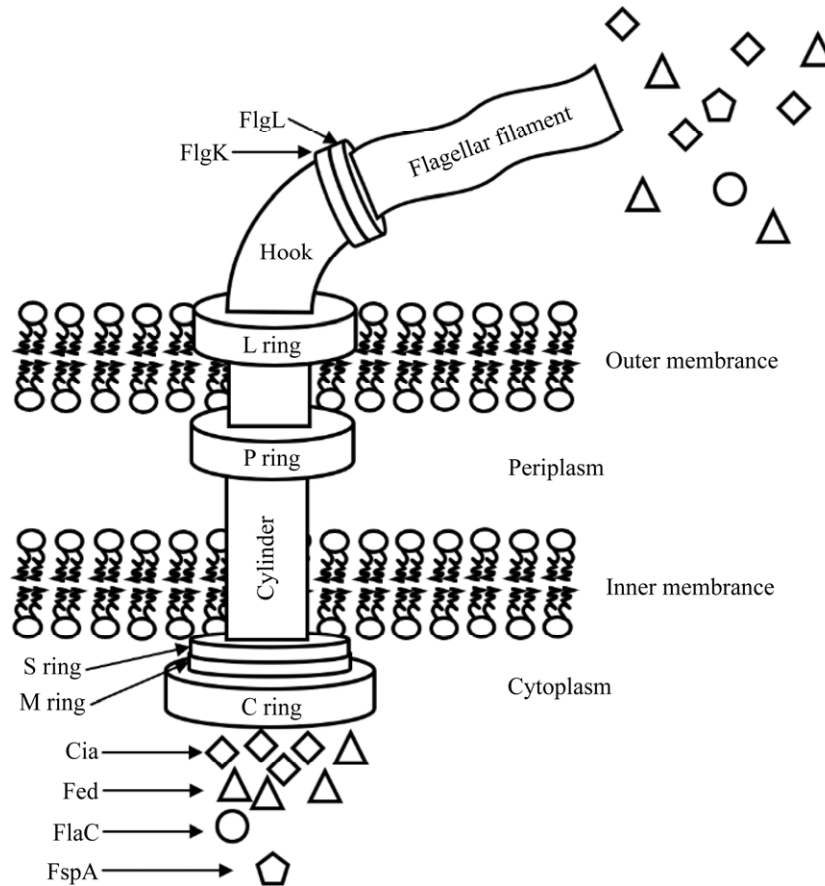


图1 空肠弯曲菌 FT3SS 结构及分泌效应蛋白 Cia: 弯曲菌入侵抗原; Fed: 鞭毛共表达决定簇; FlaC: 鞭毛样蛋白; FspA: 鞭毛分泌蛋白 A。

Figure 1 Structure of the flagellar type III secretion system (FT3SS) and secretion of effector proteins in *Campylobacter jejuni*. Cia: *Campylobacter* invasion antigen; Fed: Flagellar co-expression determinant; FlaC: Flagella-like protein; FspA: Flagellar secreted protein A.

2 效应蛋白种类及作用机制

空肠弯曲菌效应蛋白的研究尚处于早期阶段, 目前比较明确的效应蛋白主要包括弯曲菌入侵抗原 (*Campylobacter* invasion antigen, Cia)^[20]、鞭毛共表达决定簇 (flagellar co-expressed determinant, Fed)^[21]、鞭毛样蛋白 (flagellin-like protein, FlaC)^[25]及鞭毛分泌蛋白 A (flagellar secreted protein A, FspA)^[35]等, 这些蛋白对空肠弯曲菌运动力无影响, 参与该菌与宿主细胞的相互作用, 但这些效应蛋白作用于

宿主细胞的详细机制尚未阐明。

2.1 Cia 蛋白

Cia 是最早鉴定的空肠弯曲菌效应蛋白^[20]。研究显示, 空肠弯曲菌至少分泌 18 种 Cia 蛋白^[20], 但只有 4 种明确为效应蛋白, 包括 CiaB、CiaC、CiaD 和 CiaI^[20,23,33,36-37]。空肠弯曲菌分泌 Cia 蛋白, 需要与宿主细胞接触^[33], 早期研究认为外源添加血清或胆酸盐会促进 Cia 蛋白的表达和分泌, 但后来试验表明 Cia 蛋白分泌与添加血清无关^[32,38-39]。

2.1.1 CiaB

CiaB 是第一个被蛋白质差异筛选技术鉴定的 Cia 家族效应蛋白, 开创了空肠弯曲菌效应蛋白的研究^[20]; CiaB 也是第一批使用小肠结肠炎耶尔森氏菌筛选方法鉴定空肠弯曲菌 FT3SS 分泌的效应蛋白^[23]。CiaB 蛋白由 610 个氨基酸组成, 与多种革兰氏阴性致病菌的 III 型分泌蛋白如沙门氏菌(*Salmonella*)的 SipB、志贺氏菌(*Shigella*) IpaB 和耶尔森氏菌 YopB 等蛋白具有同源性^[38]。研究显示 CiaB 是分泌其他 Cia 效应蛋白所必需的, CiaB 缺失突变后丧失了分泌其他 Cia 蛋白的能力^[20]。CiaB 分泌促进空肠弯曲菌对宿主细胞的入侵^[20], 但空肠弯曲菌 81-176 的 CiaB 突变株入侵 T84 细胞的能力与母原菌株无显著差异^[40]。接种空肠弯曲菌野生株的仔猪在感染后 24 h 内出现严重腹泻, 肠道组织出现病理表现, 如肠绒毛钝化和管腔内渗出物, 而接种 CiaB 突变株的仔猪直到感染后 3 d 才出现腹泻, 且只出现轻微的组织学损伤^[23]。这些结果表明 Cia 蛋白在空肠弯曲菌入侵宿主细胞及产生组织病理方面均发挥重要作用, 但致病的机制尚未阐明。

2.1.2 CiaC

CiaC 是第 2 个鉴定的 Cia 蛋白^[23]。空肠弯曲菌与宿主细胞接触, 通过一种非胞外中间体的机制将 CiaC 直接递送入宿主细胞胞浆, 而且空肠弯曲菌在内化之前就将 CiaC 注入上皮细胞内^[33]。空肠弯曲菌 F38011 菌株的 CiaC 突变株对 INT 407 细胞的黏附率与母源菌株无显著差异^[23], 但空肠弯曲菌侵袭 INT 407 细胞需要 CiaC 发挥作用, CiaC 突变株侵袭能力显著降低^[33], 培养细胞中外源添加表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)可恢复 CiaC 突变株的侵袭能力^[41]。CiaC 通过调控宿主细胞信号通路, 促进空肠弯曲菌入侵细胞的作用机制^[23]。比如, CiaC

促进细胞分裂因子 Dock180 和细胞运动蛋白 ELMO 形成复合体, 激活 Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (Rac1)因子, 从而调控肌动蛋白细胞骨架重排, 细胞膜褶皱和空肠弯曲菌的内化^[33,42]。CiaC 参与作用的详细机制尚需进一步解析。

2.1.3 CiaD

CiaD 是依赖鞭毛分泌到宿主细胞细胞质中的一种 Cia 蛋白, 同时也是侵袭 INT 407 细胞所必需的一种效应蛋白^[36,43]。目前 CiaD 参与空肠弯曲菌入侵细胞的作用机制研究比较深入, 已解析其与宿主细胞内结合的蛋白及调控机制^[44]。研究显示, CiaD 与纤维连接蛋白结合蛋白(fibronectin-binding protein, FNBP)相互作用, 改变 Rac1 和 Cdc42 下游位置的肌动蛋白成核^[45]; CiaD 可激活 Erk1/2, 导致肌动蛋白中丝氨酸 405 和 418 的磷酸化^[43], 造成细胞骨架重排, 促进空肠弯曲菌对细胞的侵袭^[43,45]; 进而揭示 CiaD 与宿主细胞内 IQGAP1 结合, 阻止 RacGAP1 与 IQGAP1 复合物的形成, 阻断 Rac1 活性的负调节因子, 促进局部的 Rac1 活性^[44]。随着研究的逐步深入, CiaD 参与空肠弯曲菌入侵宿主细胞的更复杂和详细的机制将被揭示。

2.1.4 CiaI

CiaI 的分泌依赖于鞭毛结构中的钩蛋白 FlgE 和丝蛋白 FlaA, 而不需要额外添加任何血清进行刺激^[32]。研究发现, 空肠弯曲菌 81-176 菌株中 σ 28 和鞭毛调控 CiaI 的转录和翻译, 而脱氧胆酸盐(deoxycholate, DOC)并不参与 CiaI 的调控^[21], 否定了早前认为 CiaI 表达依赖于 DOC 调控的结论^[38]。空肠弯曲菌 F38011 的 CiaI 突变株在 INT 407 细胞内的存活率降低, 进一步作用机制研究显示, CiaI 作用靶点位于上皮细胞晚期内体小泡, 细胞通过识别 CiaI 的二亮氨酸基序介导空肠弯曲菌到达囊泡, 形成含弯曲

菌囊泡(campylobacter-containing vacuoles, CCV), 改变空肠弯曲菌正常的内吞运输, 避免与溶酶体结合后被降解, 达到在细胞内存活的目的^[37]。而且, 缺失二亮氨酸基序的空肠弯曲菌 CiaI 突变株侵袭细胞和定殖鸡肠道的能力均出现显著降低^[21]。此外, 空肠弯曲菌 81-176 的 CiaI 突变株在鸡肠道的定殖能力显著降低^[21,37], 提示 CiaI 蛋白在空肠弯曲菌侵袭和定殖宿主过程中的重要作用。

2.2 Fed 蛋白

近年来发现一组新的效应蛋白, 表达和分泌依赖于 σ_{28} , 与 FlaA 共表达, 被命名为鞭毛共表达决定簇(Fed), 共包括 FedA、FedB、FedC 和 FedD 这 4 种蛋白, 主要与空肠弯曲菌在鸡肠道内定殖密切相关^[21,24]。FedA 影响空肠弯曲菌侵袭 T84 细胞, 其包含一个可以结合铁和氧的保守结构域, 推测 FedA 可能参与空肠弯曲菌在定殖或侵袭过程中的一种或多种铁或氧的依赖过程^[37]。FedB 依赖 FlaA 分泌, 而不需要补充任何血清^[32], 目前未鉴定出与 FedB 和 FedD 具有同源性的已知功能蛋白。FedC 的 C 端包含一个与 DnaJ 同源的结构^[21], 具有 DnaJ 结构域的蛋白质通常与 DnaK 或类似的蛋白质相互作用, 帮助蛋白质在细菌中折叠或降解^[46], 缺失 DnaJ 的突变株对热应激或氧应激敏感, 由于禽类体温较高, 据推测 FedC 可能参与空肠弯曲菌定殖家禽肠道过程中特定蛋白质的稳定性^[21]。

2.3 FlaC 蛋白

FlaC 是空肠弯曲菌中的一种保守蛋白, 存在于空肠弯曲菌、结肠弯曲菌等多种弯曲菌中^[25,47]。分泌 FlaC 需要部分鞭毛结构, 包括鞭毛杆 FlgF 和鞭毛钩 FlgE^[25]。弯曲菌合成与分泌 FlaC 不需要真核细胞的外源刺激信号^[35]。FlaC 缺失突变显著降低空肠弯曲菌 TGH9011 侵袭 Hep-2 细

胞的能力, 但对其黏附能力无显著影响^[25]; FlaC 突变株还显著降低空肠弯曲菌 M1 对 Caco-2 细胞的黏附和侵袭能力^[48]。研究显示, FlaC 通过 TLR5 激活细胞并与 TLR5 相互作用, 降低细胞对空肠弯曲菌的反应性; 体内试验也显示, 添加 FlaC 造成鸡 IL-1 β 表达减少, 盲肠微生物群发生显著变化, 特异性调节宿主对空肠弯曲菌的免疫反应^[49]。

2.4 FspA 蛋白

FspA 由空肠弯曲菌鞭毛分泌, 且需要鞭毛蛋白 FlaI、FlaK、FlaE 和 FlaA 的参与^[21,35]。与 FlaC 相同, 合成与分泌 FspA 不需要与上皮细胞接触, 在普通培养基中就可以检测到^[35]。FspA 具有诱导细胞凋亡的能力, 且表现出剂量依赖关系^[35]。与其他效应蛋白不同的是, FspA 具有异质性, 在不同的空肠弯曲菌中检测到 2 种异构体^[35,49], 其中 FspA1 编码一种功能尚不完全清楚的蛋白质, 依赖于 σ_{28} 的表达, FspA1 表达及稳定都需要 FlaA^[21,35], 而且 FspA1 不影响空肠弯曲菌在鸡肠道内定殖^[21]; 外源添加 FspA2 可以诱导 INT 407 细胞的凋亡^[35], 但在菌株 81-176 中未发现其可诱导细胞凋亡。FspA2 种异构体的具体作用机制仍有待深入研究。

3 展望

空肠弯曲菌作为一种非常重要的食源性病原细菌, 感染人和动物后临床症状差异显著, 特别是感染家禽后不表现任何临床症状, 很长时间被认为是一种家禽肠道共生菌^[50]。由于空肠弯曲菌对人和动物的致病性差异显著, 目前尚未建立一种准确反映人感染后临床症状的动物模型^[51], 导致其致病机制研究严重滞后。效应蛋白作为病原细菌与宿主细胞之间相互作用的媒介, 在解析病原细菌入侵细胞及定殖宿主过程中扮演关键地位^[18], 因而阐明效应蛋白通

过与宿主细胞内蛋白结合、调控细胞信号通路、促进空肠弯曲菌入侵和定殖的机制，对理解空肠弯曲菌感染人和动物表现不同的病理变化具有重要意义。

自 20 世纪末被鉴定以来，虽然研究者认为效应蛋白是空肠弯曲菌在宿主体内定殖和致病的关键因子，但对其参与定殖和致病的分子机制尚未解析。我们认为在空肠弯曲菌效应蛋白方面需加强如下研究：(1) 鉴定效应蛋白与宿主细胞内靶蛋白结合进而启动下游信号通路的分子机制，以解析效应蛋白通过阻断或劫持宿主细胞发挥功能的理论基础；(2) 效应蛋白参与空肠弯曲菌免疫逃逸的机制，解析空肠弯曲菌在家禽肠道内定殖而不引起明显病理变化的机制；(3) 通过免疫学方法阻断空肠弯曲菌效应蛋白发挥功能的应用基础研究，比如通过特异性抗体与 FT3SS 结合，阻断其分泌效应蛋白，为降低空肠弯曲菌在家禽肠道内定殖提供潜在的作用靶标；(4) 空肠弯曲菌中新效应蛋白的挖掘和鉴定，目前传统鉴定方法主要通过比较蛋白质组学和质谱联用的方法，据报道利用分级分离与外膜纯化的方法是最适合鉴定可溶性效应蛋白的方法^[52]，未来利用大数据人工智能预测筛选效应蛋白也是一种更为快捷的方法^[53]。随着效应蛋白参与空肠弯曲菌侵袭宿主细胞的分子机制逐步被解析，将阐明不同效应蛋白在感染和定殖中的重要作用，为空肠弯曲菌的防控提供理论基础和应用价值。

REFERENCES

- [1] COSTA D, IRAOLA G. Pathogenomics of emerging *Campylobacter* species[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2019, 32(4): e00072-18.
- [2] CALLAHAN SM, DOLISLAGER CG, JOHNSON JG. The host cellular immune response to infection by *Campylobacter* spp. and its role in disease[J]. *Infection and Immunity*, 2021, 89(8): e0011621.
- [3] FINSTERER J. Triggers of Guillain-Barré syndrome: *Campylobacter jejuni* predominates[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(22): 14222.
- [4] HEREDIA N, GARCÍA S. Animals as sources of food-borne pathogens: a review[J]. *Animal Nutrition*, 2018, 4(3): 250-255.
- [5] KAAKOUSH NO, CASTAÑO-RODRÍGUEZ N, MITCHELL HM, MAN SM. Global epidemiology of *Campylobacter* infection[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2015, 28(3): 687-720.
- [6] JOHNSON TJ, SHANK JM, JOHNSON JG. Current and potential treatments for reducing *Campylobacter* colonization in animal hosts and disease in humans[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 487.
- [7] CUI YF, ZHU JJ, LI PX, GUO FF, YANG B, SU X, ZHOU HZ, ZHU K, XU FZ. Assessment of probiotic *Bacillus velezensis* supplementation to reduce *Campylobacter jejuni* colonization in chickens[J]. *Poultry Science*, 2024, 103(8): 103897.
- [8] WANG CW, ZHOU HZ, GUO FF, YANG B, SU X, LIN J, XU FZ. Oral immunization of chickens with *Lactococcus lactis* expressing *cjaA* temporarily reduces *Campylobacter jejuni* colonization[J]. *Foodborne Pathogens and Disease*, 2020, 17(6): 366-372.
- [9] CUI YF, GUO FF, GUO J, CAO XY, WANG HW, YANG B, ZHOU HZ, SU X, ZENG XM, LIN J, XU FZ. Immunization of chickens with the enterobactin conjugate vaccine reduced *Campylobacter jejuni* colonization in the intestine[J]. *Vaccines*, 2020, 8(4): 747.
- [10] CUI YF, WANG HW, GUO FF, CAO XY, WANG X, ZENG XM, CUI GL, LIN J, XU FZ. Monoclonal antibody-based indirect competitive ELISA for quantitative detection of *Enterobacteriaceae* siderophore enterobactin[J]. *Food Chemistry*, 2022, 391: 133241.
- [11] 郭家卉, 崔一芳, 李鹏祥, 申学阳, 曹晓亚, 马洪海, 郭芳芳, 丁保安, 徐福洲. 不同宿主源弯曲菌黏附侵袭肠上皮细胞及在鸡肠道内定殖的比较[J]. *微生物学通报*, 2022, 49(12): 5150-5158.
GUO JH, CUI YF, LI PX, SHEN XY, CAO XY, MA HH, GUO FF, DING BA, XU FZ. Comparison on adhesion and invasion to intestinal epithelial cells and chicken intestine colonization of *Campylobacter* strains from different hosts[J]. *Microbiology China*, 2022, 49(12): 5150-5158 (in Chinese).
- [12] LI PX, CUI YF, GUO FF, GUO JH, CAO XY, LIN J, DING BA, XU FZ. *Campylobacter jejuni* infection induces dynamic expression of avian host defense peptides *in vitro* and *in vivo*[J]. *Veterinary Microbiology*, 2023, 277: 109631.
- [13] BHAVSAR AP, GUTTMAN JA, FINLAY BB. Manipulation of host-cell pathways by bacterial pathogens[J]. *Nature*, 2007, 449(7164): 827-834.
- [14] COLONNE PM, WINCHELL CG, VOTH DE. Hijacking host cell highways: manipulation of the host actin cytoskeleton by obligate intracellular bacterial pathogens[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2016, 6: 107.
- [15] KEMPER L, HENSEL A. *Campylobacter jejuni*: targeting host cells, adhesion, invasion, and survival[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2023, 107(9): 2725-2754.

- [16] SANCHEZ-GARRIDO J, RUANO-GALLEGO D, CHOUDHARY JS, FRANKEL G. The type III secretion system effector network hypothesis[J]. Trends in Microbiology, 2022, 30(6): 524-533.
- [17] RÜTER C, SCHMIDT MA. Cell-penetrating bacterial effector proteins: better tools than targets[J]. Trends in Biotechnology, 2017, 35(2): 109-120.
- [18] LARA-TEJERO M. The type III secretion system sorting platform[J]. Current Topics in Microbiology and Immunology, 2020, 427: 133-142.
- [19] SCOTT NE, HARTLAND EL. Post-translational mechanisms of host subversion by bacterial effectors[J]. Trends in Molecular Medicine, 2017, 23(12): 1088-1102.
- [20] KONKEL ME, KIM BJ, RIVERA-AMILL V, GARVIS SG. Bacterial secreted proteins are required for the internalization of *Campylobacter jejuni* into cultured mammalian cells[J]. Molecular Microbiology, 1999, 32(4): 691-701.
- [21] BARRERO-TOBON AM, HENDRIXSON DR. Identification and analysis of flagellar coexpressed determinants (Feds) of *Campylobacter jejuni* involved in colonization[J]. Molecular Microbiology, 2012, 84(2): 352-369.
- [22] PARKHILL J, WREN BW, MUNGALL K, KETLEY JM, CHURCHER C, BASHAM D, CHILLINGWORTH T, DAVIES RM, FELTWELL T, HOLROYD S, JAGELS K, KARLYSHEV AV, MOULE S, PALLAN MJ, PENN CW, QUAIL MA, RAJANDREAM MA, RUTHERFORD KM, van VLIET AH, WHITEHEAD S, et al. The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences[J]. Nature, 2000, 403(6770): 665-668.
- [23] CHRISTENSEN JE, PACHECO SA, KONKEL ME. Identification of a *Campylobacter jejuni*: secreted protein required for maximal invasion of host cells[J]. Molecular Microbiology, 2009, 73(4): 650-662.
- [24] BURNHAM PM, HENDRIXSON DR. *Campylobacter jejuni*: collective components promoting a successful enteric lifestyle[J]. Nature Reviews Microbiology, 2018, 16(9): 551-565.
- [25] SONG YC, JIN S, LOUIE H, NG D, LAU R, ZHANG Y, WEERASEKERA R, AL RASHID S, WARD LA, DER SD, CHAN VL. FlaC, a protein of *Campylobacter jejuni* TGH9011 (ATCC43431) secreted through the flagellar apparatus, binds epithelial cells and influences cell invasion[J]. Molecular Microbiology, 2004, 53(2): 541-553.
- [26] HENDERSON LD, MATTHEWS-PALMER TRS, GULBRONSON CJ, RIBARDO DA, BEEBY M, HENDRIXSON DR. Diversification of *Campylobacter jejuni* flagellar C-ring composition impacts its structure and function in motility, flagellar assembly, and cellular processes[J]. mBio, 2020, 11(1): e02286-19.
- [27] FERRIS HU, MINAMINO T. Flipping the switch: bringing order to flagellar assembly[J]. Trends in Microbiology, 2006, 14(12): 519-526.
- [28] MINAMINO T, GONZÁLEZ-PEDRAJO B, YAMAGUCHI K, AIZAWA SI, MACNAB RM. FliK, the protein responsible for flagellar hook length control in *Salmonella*, is exported during hook assembly[J]. Molecular Microbiology, 1999, 34(2): 295-304.
- [29] YOKOSEKI T, KUTSUKAKE K, OHNISHI K, IINO T. Functional analysis of the flagellar genes in the *fliD* operon of *Salmonella typhimurium*[J]. Microbiology, 1995, 141(Pt 7): 1715-1722.
- [30] KONKEL ME, KLENA JD, RIVERA-AMILL V, MONTEVILLE MR, BISWAS D, RAPHAEL B, MICKELSON J. Secretion of virulence proteins from *Campylobacter jejuni* is dependent on a functional flagellar export apparatus[J]. Journal of Bacteriology, 2004, 186(11): 3296-3303.
- [31] FERNANDO U, BISWAS D, ALLAN B, WILLSON P, POTTER AA. Influence of *Campylobacter jejuni* *fliA*, *rpoN* and *flgK* genes on colonization of the chicken gut[J]. International Journal of Food Microbiology, 2007, 118(2): 194-200.
- [32] BARRERO-TOBON AM, HENDRIXSON DR. Flagellar biosynthesis exerts temporal regulation of secretion of specific *Campylobacter jejuni* colonization and virulence determinants[J]. Molecular Microbiology, 2014, 93(5): 957-974.
- [33] NEAL-MCKINNEY JM, KONKEL ME. The *Campylobacter jejuni* CiaC virulence protein is secreted from the flagellum and delivered to the cytosol of host cells[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2012, 2: 31.
- [34] CORNELIS GR. The type III secretion injectisome[J]. Nature Reviews Microbiology, 2006, 4(11): 811-825.
- [35] POLY F, EWING C, GOON S, HICKEY TE, ROCKABRAND D, MAJAM G, LEE L, PHAN J, SAVARINO NJ, GUERRY P. Heterogeneity of a *Campylobacter jejuni* protein that is secreted through the flagellar filament[J]. Infection and Immunity, 2007, 75(8): 3859-3867.
- [36] SAMUELSON DR, EUCKER TP, BELL JA, DYBAS L, MANSFIELD LS, KONKEL ME. The *Campylobacter jejuni* CiaD effector protein activates MAP kinase signaling pathways and is required for the development of disease[J]. Cell Communication and Signaling, 2013, 11: 79.
- [37] BUELOW DR, CHRISTENSEN JE, NEAL-MCKINNEY JM, KONKEL ME. *Campylobacter jejuni* survival within human epithelial cells is enhanced by the secreted protein CiaI[J]. Molecular Microbiology, 2011, 80(5): 1296-1312.
- [38] RIVERA-AMILL V, KIM BJ, SESHU J, KONKEL ME. Secretion of the virulence-associated *Campylobacter* invasion antigens from *Campylobacter jejuni* requires a stimulatory signal[J]. The Journal of Infectious Diseases, 2001, 183(11): 1607-1616.
- [39] MALIK-KALE P, PARKER CT, KONKEL ME. Culture of *Campylobacter jejuni* with sodium deoxycholate induces virulence gene expression[J]. Journal of Bacteriology, 2008, 190(7): 2286-2297.
- [40] NOVIK V, HOFREUTER D, GALÁN JE. Identification of *Campylobacter jejuni* genes involved in its interaction with epithelial cells[J]. Infection and Immunity, 2010, 78(8): 3540-3553.
- [41] LARSON CL, SAMUELSON DR, EUCKER TP, O'LOUGHLIN JL, KONKEL ME. The

- fibronectin-binding motif within FlpA facilitates *Campylobacter jejuni* adherence to host cell and activation of host cell signaling[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2013, 2(10): e65.
- [42] EUCKER TP, KONKEL ME. The cooperative action of bacterial fibronectin-binding proteins and secreted proteins promote maximal *Campylobacter jejuni* invasion of host cells by stimulating membrane ruffling[J]. *Cellular Microbiology*, 2012, 14(2): 226-238.
- [43] SAMUELSON DR, KONKEL ME. Serine phosphorylation of cortactin is required for maximal host cell invasion by *Campylobacter jejuni*[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2013, 11: 82.
- [44] NEGRETTI NM, GOURLEY CR, TALUKDAR PK, CLAIR G, KLAPPENBACH CM, LAURITSEN CJ, ADKINS JN, KONKEL ME. The *Campylobacter jejuni* CiaD effector co-opts the host cell protein IQGAP1 to promote cell entry[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 1339.
- [45] TALUKDAR PK, NEGRETTI NM, TURNER KL, KONKEL ME. Molecular dissection of the *Campylobacter jejuni* CadF and FlpA virulence proteins in binding to host cell fibronectin[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(3): 389.
- [46] GENEVAUX P, GEORGOPOULOS C, KELLEY WL. The Hsp70 chaperone machines of *Escherichia coli*: a paradigm for the repartition of chaperone functions[J]. *Molecular Microbiology*, 2007, 66(4): 840-857.
- [47] KAAKOUSH NO, MITCHELL HM. *Campylobacter concisus*: a new player in intestinal disease[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2012, 2: 4.
- [48] SCANLAN E, YU L, MASKELL D, CHOUDHARY J, GRANT A. A quantitative proteomic screen of the *Campylobacter jejuni* flagellar-dependent secretome[J]. *Journal of Proteomics*, 2017, 152: 181-187.
- [49] FABER E, GRIPP E, MAURISCHAT S, KASPERS B, TEDIN K, MENZ S, ZURAW A, KERSHAW O, YANG I, RAUTENSCHLEIN S, JOSENHANS C. Novel immunomodulatory flagellin-like protein FlaC in *Campylobacter jejuni* and other *Campylobacterales*[J]. *mSphere*, 2016, 1(1): e00028-15.
- [50] AWAD WA, HESS C, HESS M. Re-thinking the chicken-*Campylobacter jejuni* interaction: a review[J]. *Avian Pathology*, 2018, 47(4): 352-363.
- [51] FACCIOLÀ A, RISO R, AVVENTUROSO E, VISALLI G, DELIA SA, LAGANÀ P. *Campylobacter*: from microbiology to prevention[J]. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 2017, 58(2): E79-E92.
- [52] MAFFEI B, FRANCETIC O, SUBTIL A. Tracking proteins secreted by bacteria: what's in the toolbox?[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017, 7: 221.
- [53] ABBY SS, DENISE R, ROCHA E. Identification of protein secretion systems in bacterial genomes using mcsyfinder version 2[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2024, 2715: 1-25.