

Ekstraintestinal Patojenik *Escherichia coli*: Virülans Faktörleri

Extraintestinal Pathogenic Escherichia coli: Virulence Factors

Hüseyin Akdoğan[✉], Nezahat Akpolat[✉]

Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Atf/Cite as: Akdoğan H, Akpolat N. Ekstraintestinal patojenik *Escherichia coli*: Virülans faktörleri. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2023;53(2):61-74.

ÖZ

Escherichia coli insanlarda hem mikrobiyota hem de patojenite açısından en önemli bakterilerden biridir. *E. coli* ekstraintestinal ve intestinal gruplarda yer alan farklı patolojik etkiler gösteren farklı patotiplere sahiptir. Ekstraintestinal *E. coli* grubunda üropatojenik *E. coli*, sepsis ilişkili *E. coli* ve neonatal menenjit ilişkili *E. coli* yer almaktadır. Bunlar arasında en sık enfeksiyon etkeni üropatojenik *E. coli*'dir. Farklı patolojik etkilere sahip enfeksiyonlara neden olması ekstraintestinal *E. coli*'de çeşitli virülans faktörlerinin varlığına bağlıdır. Bu faktörler arasında başlıca adezinler, invazinler, sideroforlar, protektinler/serum direnci ve toksinler yer almaktadır. Bu derlemede ekstraintestinal patojenik *E. coli* enfeksiyonlarının patogenezinde rol alan bu virülans faktörleri ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: ExPEC, virülans faktörleri, ekstraintestinal, *E. coli*

ABSTRACT

Escherichia coli is one of the most important bacteria in humans in terms of both microbiota and pathogenicity. *E. coli* has different pathotypes with different pathological effects in the extra-intestinal and intestinal groups. The extra-intestinal *E. coli* group includes uropathogenic *E. coli*, sepsis-associated *E. coli* and neonatal meningitis-associated *E. coli*. Among them, the most common infectious agent is uropathogenic *E. coli*. Cause of infections with different pathological effects depends on the presence of various virulence factors in extra-intestinal *E. coli*. These factors include mainly adhesins, invasins, siderophores, protectins/serum resistance and toxins. In this review, these virulence factors that play a role in the pathogenesis of extra-intestinal pathogenic *E. coli* infections were discussed.

Keywords: ExPEC, virulence factors, extra-intestinal, *E. coli*

Alındığı tarih / Received:

29.10.2022 / 29.October.2022

Kabul tarihi / Accepted:

02.03.2023 / 02.March.2023

Yayın tarihi / Publication date:

01.06.2023 / 01.June.2023

ORCID Kayıtları

H. Akdoğan 0000-0002-0536-4300

N. Akpolat 0000-0002-8653-6046

✉ akdoganh@outlook.com

GİRİŞ

Escherichia coli [(Migula 1985) Castellani and Chalmers 1919)]; Enterobacteriaceae ailesi içerisinde yer alan gram negatif, fakültatif anaerob, hareketli, spor oluşturmeyen ve laktozu fermente edebilen basil yapısında bir bakteridir⁽¹⁻³⁾. *E. coli*, insanlarda intestinal sistem mikrobiyotasının kommensal flora üyeleri olarak bulunurken aynı zamanda insanlarda çeşitli hastalıklara neden olabilen önemli bir patojendir⁽⁴⁾.

Escherichia coli'ye ait farklı serolojik özelliklere sahip çok sayıda alt tür bulunmaktadır. Bu alt türlerin tanımlanmasında, bakterinin yüzeyinde bulunan O polisakkarit antijenleri, flagellar H antijenleri ve kapsüller K antijenleri kullanılmaktadır. Bu

antijenlerden O ve H antijenlerine dayalı serotipleme *E. coli* tiplendirmesi için altın standart kabul edilmektedir⁽⁵⁾. Bu antijenik yapılara göre tanımlama sonucunda yaklaşık 186 farklı *E. coli* O grubu, 53 H tipi mevcuttur⁽⁶⁾.

Escherichia coli'nin insanlarda hastalığa neden olan farklı patojenik grupları bulunmaktadır. Bu patojenik gruplar intestinal sistemde hastalık yapan diyarejenik *E. coli* (DEC) ve intestinal sistem dışından hastalık yapan ekstraintestinal patojenik *E. coli* (ExPEC) olarak ayrılmaktadır⁽⁷⁾. DEC grubu içerisinde; enteropatojenik *E. coli* (EPEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC), enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), enteroagregatif *E. coli* (EAEC), enteroinvaziv *E. coli* (EIEC) ve diffüz aderent *E. coli* (DAEC) yer almaktadır. ExPEC grubu içerisinde ise üropatojenik *E. coli* (UPEC),

neonatal menenjit ilişkili *E. coli* (NMEC) ve sepsis ilişkili *E. coli* (SePEC) yer almaktadır. ExPEC içerisinde en sık görülen enfeksiyon etkeni olan ise UPEC'tir⁽⁷⁻⁹⁾.

Ekstraintestinal Patojenik *Escherichia coli*: Genel Bilgiler

ExPEC, tüm yaş gruplarında etki gösteren ve çeşitli klinik tablolara neden olan en yaygın gram negatif bakteriyel patojendir⁽¹⁰⁾. ExPEC, başta yaşlıları etkileyen bakteriyeminin ve sağlıklı kişilerde ortaya çıkan idrar yolu enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir⁽¹¹⁾. Yenidoğanlarda ortaya çıkan bakteriyel menenjitte ise en sık görülen etkenler arasında ikinci sırada yer almaktadır⁽¹⁰⁾. Ayrıca *E. coli* intraabdominal enfeksiyonlara ve nozokomiyal pnömoniye neden olurken, osteomyelit, selülit ve yara enfeksiyonları gibi diğer ekstraintestinal enfeksiyonlarda da etken olabilir⁽¹²⁾.

DEC suşlarının aksine ExPEC suşları, kommensal *E. coli* suşları gibi genellikle normal bağırsak florasında bulunur ve insanlarda gastroenterite neden olmaz⁽¹¹⁾. ExPEC içerisinde yer alan patojenlerin çoğu fonksiyonel olarak benzer virülans faktör profilleri ve klonal özellikler gösterirken, kommensal *E. coli* ve DEC patojenlerinden farklı özellikler taşımaktadır⁽¹¹⁾.

Kommensal *E. coli* suşları tipik olarak *E. coli* filogenetik grupları A veya B1'de yer alırken çoğu virülans faktörden yoksundur^(13,14). Kommensal ve DEC grubundan farklı olarak ExPEC, ağırlıklı olarak *E. coli* filogenetik grubu B2'den ve daha az oranda grup D'den ve bu gruplar içindeki karakteristik O:K:H serotipleriyle tanınabilen spesifik klonlardan oluşur⁽¹³⁾. DEC grubu ise A, B1, D veya gruplanmamış soylar içerisinde yer alır⁽¹⁵⁾.

Ekstraintestinal Patojenik *Escherichia coli*: Virülans Faktörleri

ExPEC suşları, hem sağlıklı hem de zayıflamış konaklarda gastrointestinal sistem dışı enfeksiyonlara neden olmalarını sağlayabilen çeşitli ekstraintestinal virülans faktörlerini kodlayan genlere sahiptir^(16,17). Bu

virülans genleri DEC suşlarının bağırsak hastalığına neden olmasını sağlayanlardan farklıdır. Bu duruma patogeneze açısından bakıldığında mantıklı bir evrimsel gelişme olarak olarak görülmüştür. Çünkü konak ortamı ve ilişkili savunma mekanizmaları gastrointestinal sistemin içinde ve dışında önemli ölçüde farklılıklar göstermektedir⁽¹¹⁾.

ExPEC önemli ölçüde genom çeşitliliğine sahiptir; patojenite adaları (PAIs, pathogenicity islands) ve diğer hareketli DNA'lar tarafından kodlanan toksinler, adezinler, konak savunmadan kaçışı sağlayan polisakkarit kapsül, konak savunmasını bozabilen lipopolisakkarit (LPS), invazinler ve demir alım mekanizmaları (sideroforlar) gibi birçok karakteristik virülans faktörlerine sahiptir^(11,18).

Adezinler: Konak doku hücrelerine spesifik adezyon, çoğu bakteriyel patojen için temel bir virülans faktörüdür. Bakterilerin konak doku yüzeylerine tutunmasını etkileyen temel süreçlere adezinler aracılık eder⁽¹⁹⁾. Birçok yüzey yapısı, ExPEC için spesifik adezyon sürecinde önemli bir rol oynar. Bunlar içerisinde; tip 1 fimbria, afimbrial adezin, Dr fimbria, P fimbria, S fimbria, F1C fimbria, Iha, Mat, curli ve antijen43 sayılabilir⁽²⁰⁾.

Yüzey adezyonlarının ekspresyonu, bakterilerin konak hücresi ile temasını başlatarak patojenik *E. coli*'nin virülansını artırır. Bakteri hücrelerinin yüzeyinde fimbria varlığını belirleyen çoğu gen, kromozomal olarak veya daha az sıklıkla plazmit DNA içinde kodlanır⁽²¹⁾.

Tip 1 fimbria, mannoza karşı duyarlı olan fimbrialar, tip 1 olarak sınıflandırılmıştır. Tip 1 fimbria ekspresyonunun kontrolünden *fimB* ve *fimE* genleri sorumludur⁽²¹⁾. Tip 1 fimbria hem abiyotik hem de biyotik yüzeylere bağlanmada ve biyofilm oluşumunun erken döneminde rol alır^(22,23). *E. coli*'de tip 1 fimbria, üroepitelyum üzerindeki mannoz içeren reseptörlere tutunmaya aracılık ederek ve hücre içi bakteri topluluklarının (IBC, intracellular bacterial community) oluşumunu sağlayarak idrar yolu enfeksiyonları sırasında çok önemli bir rol oynar⁽²⁴⁻²⁶⁾. Tip 1 fimbriaların aracılık ettiği IBC oluşumu,

bakterinin böbreklere ulaşımına destekler ve bu nedenle UPEC patogenezinde önemli bir rol oynar⁽²⁷⁾. Tip 1 fimbriaların rolü ağırlıklı olarak UPEC'de gösterilmiş olmasına rağmen, fimbriyal adezinlerin ayrıca insan beyni mikrovasküler endotel hücrelerinin (HBMEC, human brain microvascular endothelial cells) adezyonu ve invazyonu aracılığı ile NMEC patogenezinde katkıda bulunduğu gösterilmiştir⁽²⁸⁾.

Afimbrial adezinler, mannoz dirençli hemagglütinasyon (MRHA, mannose resistant hemagglutination) olarak tanımlanan, insan eritrositlerini D-mannoz varlığında hemagglütine eden *E. coli* suşlarının bir kısmının herhangi bir fimbriaya sahip olmadığı ancak üroepitelial hücrelere tutunabildiği görülmüş ve bu durum afimbrial adezinlerin varlığını düşündürmüştür⁽²⁹⁾. Afimbrial adezinler, lokalize ve aynı transkripsiyonel birime ait *afaA*, *afaB*, *afaC*, *afaD* ve *afaE* genleri tarafından kodlanır⁽³⁰⁾. *afaE* geni adezin veya hemagglütininin AFA-I polipeptidini kodlar, *afaB* geni ise MRHA ekspresyonunda gereklidir⁽³⁰⁾. Afimbrial adezinler, piyelonefrit ve tekrarlayan sistit oluşumu ile ilişkili önemli bir virülans faktörü grubu olan hem fimbrial bir adezin olan Dr fimbria hem de Afa afimbrial adezinleri içeren Afa/Dr adezin ailesi esas olarak UPEC suşlarında bulunur⁽³¹⁾. Tüm aile için ortak reseptör, eritrositlerin ve idrar yolu epiteli gibi hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen bozulma hızlandırıcı faktördür (DAF, decay accelerating factor). Dr adezinin iki reseptörü daha bulunur. Bunlardan biri idrar yolu enfeksiyonlarında önemli bir faktör olan bazal membran tip IV kollajen diğeri ise fizyolojik değişimleri düzenleyen bir sinyal reseptörü görevi gören hücre adezyon molekülleri ile ilgili karsinoembriyonik antijendir. Bu reseptöre bağlanma intraepitelial hücrelere bakteri invazyonunu kolaylaştırır⁽³²⁾.

Dr fimbria, tipik olarak *E. coli* fimbrialarından morfolojik olarak farklıdır ve bobin benzeri bir yapıda görülür⁽³³⁾. Dr adezini kodlayan gen operonu *dra* olarak adlandırılır ve dört gen (*draA*, *draC*, *draD* ve *draE*) mannoza dirençli hemagglütininin fenotipinin tam ekspresyonu için gereklidir⁽³⁴⁾. Dr adezin ilk olarak O75 serogrubuna ait bir dizi UPEC suşu tarafından eksprese edilen mannoza dirençli P kan grubundan bağımsız bir hemagglütinin olarak tanımlanmış ve

adezin O75X olarak tanımlanmıştır^(34,35). Ardından IFC (Inab-Freiberger Cromer) kan grubu kompleksinin bir bileşeni olan Dr kan grubu antijeninin, O75X fimbrial benzeri adezin için reseptör olduğunu ve Dr hemagglütinin tarafından tanınan molekülün kloramfenikol benzeri bir yapı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, O75X fimbrial benzeri adezin için Dr hemagglütininin ismi önerilmiştir⁽³⁶⁾. Dr kan grubu maddesinin tübüler bazal membranda ve insan böbreğinin Bowman kapsülünde bulunduğu ve Dr adezinlerin böbrek bazal membranına, Bowman kapsülüne ve daha az düzeyde mesane epiteline tutunduğu gösterilmiştir^(34,36). Dr fimbria taşıyan *E. coli*'nin böbrek dokularında kalıcı olduğu ve önemli tübülointerstisyel nefrit ile ilişki olduğu ancak Dr fimbria taşımayan *E. coli*'nin daha az patoloji gösterdiği ve böbrek dokusundan kademeli şekilde temizlendiği bildirilmiştir⁽³⁷⁾.

P fimbria, insan eritrositlerini aglütine edebilme kabiliyetine sahip mannoza dirençli bir fimbriadır. P fimbria olarak adlandırılmasının sebebi özgül olarak eritrosit ve üroepitelial hücrelerdeki P kan grubu antijenlerine bağlanmasıdır⁽³⁸⁾. UPEC için en yaygın ikinci virülans faktörüdür⁽³⁹⁾. P fimbriayı kodlayan genlere *pap* genleri veya piyelonefrit ilişkili pili genleri olarak adlandırılmaktadır⁽⁴⁰⁾. Yapısal olarak, majör (PapE) ve minör (PapF, PapK, PapG) bileşenleri içeren bir uç fibriline bağlı majör alt birim proteininin (PapA) çoklu kopyalarından oluşur⁽⁴¹⁾. PapA bağlanma için gerekli değilken papF ve papG'nin adezyon için gerekli olduğu gösterilmiştir⁽⁴²⁾. P fimbriaların, PapGI, PapGII ve PapGIII isimli üç moleküler varyantta ortaya çıkan PapG adezinleri aracılığıyla bir rol oynadığı düşünülmektedir⁽⁴⁰⁾. Sınıf II ve sınıf III PapG varyantları en yaygın olarak insan ExPEC suşları ile ilişkilidir⁽⁴¹⁾. PapG, piyelonefritik *E. coli* izolatlarının %80'inde ve komplike faktörleri olmayan bakteriyemili piyelonefrit hastalarının kan kültürlerinden elde edilen izolatlarda %10 oranında *pap* gen varlığı gösterilmiştir^(43,44). Ek olarak P fimbria böbrek nakli hastalarında ve akut böbrek yetmezliği olan hastalarda görülen yaygın virülans faktörleridir⁽²¹⁾.

S fimbria, insan eritrositleri üzerinde mannozitler veya P antijenleri dışındaki yapıları içeren nöraminik

asit (sialik asit) tanıyan bir fimbria grubudur⁽⁴⁰⁾. Reseptör özgülüklerine, yani sialil galaktozidlere özgül bağlanmalarına dayalı olarak S fimbria olarak adlandırılmıştır⁽⁴⁵⁾. S fimbria *sfa* genleri tarafından kodlanır⁽²¹⁾. S fimbria, ExPEC'in neonatal menenjitte ve İYE (idrar yolu enfeksiyonu)'ye neden olması ile ilişkilidir. İYE kökenli ExPEC suşları arasında, S fimbriae en yaygın olarak sistit etkeni izolatlar tarafından eksprese edilir, bu da alt üriner sistemde selektif bir avantaj sağladıklarını düşündürür⁽⁴¹⁾.

F1C fimbria, *foc* geni tarafından ifade edilir ve renal epitelyal hücrelere ve mesane ve böbrek endotelyal hücrelere adezyonda görev alır⁽²¹⁾. Yapılan bir çalışma İYE kökenli ExPEC suşlarının %14'ünde ve fekal suşların %7'sinde F1C fimbria bulunduğunu gösterirken, farklı bir çalışmada ise yine ExPEC suşlarında %14 oranında F1C fimbria bulunduğu belirtilirken fekal suşlarda F1C fimbria saptanmadığı belirtilmiştir^(46,47). F1C fimbria bir ana alt birim proteini (FocA), küçük alt birimler (FocF ve FocG) ve uç yerleşimli bir adezin (FocH) içerir⁽⁴¹⁾. F1C aracılı bakteriyel adezyon, doğuştan gelen bağışıklık sistemini tetikler ve böylece insan böbrek epitel hücreleri, F1C aracılı bağlanmaya yanıt olarak proinflatuar sitokin IL-8'i üretir⁽⁴⁸⁾. Ek olarak F1C fimbrianın inert bir yüzeyde biyofilm oluşumu için gerekli olduğu belirtilmiştir⁽⁴⁹⁾.

Iha (iron-regulated gene homologue adhesin), *iha* geni tarafından kodlanır⁽²¹⁾. Iha'nın idrar yolu enfeksiyonlarının patogeneziindeki rolü bilinmemektedir ancak fekal ve diyarejenik suşlara kıyasla üropatojenik suşlarda daha fazla bulunduğu gözlemlenmiştir^(50,51).

Mat (meningitis-associated and temperature-regulate), *mat* geni tarafından kodlanan ve NMEC suşlarında bulunan bir adezindir⁽²¹⁾. İlk olarak Pouttu ve ark.⁽⁵²⁾ tarafından tanımlanmış ve fimbria ekspresyonu, düşük sıcaklıkta ürettiğinde yenidoğan menenjitine ve septisemiye neden olan *E. coli*'nin O18ac:K1:H7 klonal grubu ile ilişkilendirilmiştir; bu nedenle, Mat fimbria olarak adlandırılmıştır.

Curli, birçok Enterobacteriaceae üyesi tarafından üretilen karmaşık bir hücre dışı matrisin ana proteinli bileşenidir. Curli fiberler yüzeylere yapışma, hücre

agregasyonu ve biyofilm oluşumunda rol oynar. Curli ayrıca konak hücreye adezyon ve invazyonuna aracılık eder ve bunlar konak inflamatuvar yanıtının güçlü indükleyicileridir. Yapısal ve biyokimyasal olarak curli, amiloidler olarak bilinen bir fiber sınıfına aittir⁽⁵³⁾. Curli fiberler, esas olarak CsgA ana bileşeninin alt birimlerinden oluşur. Küçük bir bileşen olan CsgB, hücre dışı bir nükleasyon polimerizasyon işlemi yoluyla CsgA polimerizasyonunu başlatır⁽⁵⁴⁾. Dış zara lokalize CsgB proteini, amiloid oluşturan protein CsgA ile yaklaşık %30 sekans benzerliği paylaşır, bu durum CsgB'nin amiloidojenik özelliklere sahip olabileceğini düşündürmektedir⁽⁵⁵⁾.

Antijen43 (Ag43), *flu* (*agn43*) geni tarafından kodlanmaktadır⁽²¹⁾. Ag43 çoğu *E. coli* suşunda bulunan, kendi kendini tanıyan bir yüzey adezindir. Ag43'ün ekspresyonu, hücrelerin toplanmasını sağlar, biyofilm oluşumunu destekler ve antimikrobiyal ajanlara karşı artan direnç ile ilişkilidir. Ag43 bir ototransportör proteindir ve β -modülü ve α -modülü olmak üzere iki kısımdan oluşur. *flu* geni çeşitli *E. coli* alt tiplerinde farklı özelliklere sahip varyant proteinleri kodladığı bulunmuştur. Ancak tüm Ag43 varyantlarının abiyotik yüzeylerde biyofilm oluşumunu desteklediği gösterilmiştir⁽⁵⁶⁾. UPEC'deki Ag43, murin mesanesinde hücre içi biyofilm benzeri toplulukların oluşumundan sorumlu olduğu belirtilmiş ve bu durum, hem abiyotik biyofilm oluşumunda hem de konak dokuda biyofilm benzeri yapı gelişimindeki rolünü ortaya koymaktadır^(57,58).

İnvazinler: İnvazinler, patojen yapıların konak hücrelere invaze olması ile ilişkili protein yapılarıdır. ExPEC virülansında rol alan traJ, aslA, ompA selüler invazyonda görevlidir, nlpI ve lbeA, B, C ise beyin endotelyumuna invazyonda rol alır⁽⁵⁹⁾. lbeA, Rac1 aktivasyonu yoluyla HBMEC invazyonuna katkıda bulunabilir⁽⁶⁰⁾. lbeA, B, C NMEC ve SEPEC patotiplerinin virülansında yer alır⁽²¹⁾.

Sideroforlar: Demir (Fe) elementi çoğu mikroorganizma için temel bir yapıdır ve biyokatalizör veya elektron taşıyıcı olarak proteinlerle birleşen prostetik bir bileşendir⁽⁶¹⁾. Demir hücrelerde ferritin isimli protein kompleksleri tarafından depolanır veya eritrositlerde hemoglobin ile kompleks oluşturan

hem gibi proteinlere bağlanır. Ayrıca serumda transferrin veya süt ve lökositlerde laktoferrin gibi demir bağlayıcı proteinler tarafından sekestre edilir. Memeli konaklarda vücut demirinin üçte ikisi hem proteinlerine bağlanır ve yaklaşık üçte biri ferritin tarafından depolanır⁽⁶²⁾. İnsanda demirin çok sınırlı bir kısmı transferrinlerde dolaşmaktadır ve serbest serum demir konsantrasyonu yaklaşık 10^{-24} M'dir⁽⁶³⁾. Bir bakteri hücresi, hücre içi demir konsantrasyonlarını 10^{-6} M değerinde tutmak için bakteri hücrelerinin her jenerasyonda 10^5 - 10^6 demir iyonuna ihtiyacı vardır⁽⁶⁴⁾.

ExPEC'de demire erişim çok önemlidir çünkü demir varlığı çok düşük olan çeşitli organlarda sepsis ve enfeksiyonlara neden olabileceğinden, enfekte ettiği bölgelerde demire ulaşmak amacıyla çeşitli stratejiler geliştirmiştir⁽²⁰⁾. Sideroforlar, yüksek bağlanma güçleri nedeniyle ferritin ve transferrinlerden ferrik demiri (Fe^{+3}) yakalayabilen yüksek afiniteli ferrik şelatörlerdir⁽⁶⁵⁾. Sideroforlar: katekolatlar, fenolatlar, hidroksamik asitler, α -hidroksikarboksilatlar ve farklı sideroforlar içeren karışık tip olarak beş ana sınıfa ayrılabilir. ExPEC'ler, virülanslarını artıran sideroforlara sahiptir; enterobaktin ve salmochelin (katekolat sideroforlar), aerobaktin (karma tip siderofor) ve yersiniabactin (fenolat siderofor) bunlar arasında yer alır⁽²⁰⁾. Bu sideroforlar arasındaki kimyasal farklılıklara rağmen, her sistem ferrik demir alımı için gerekli spesifik adımlara aracılık eden bileşenlerden oluşur. Bu adımlar (a) sitoplazmada siderofor sentezi, (b) siderofor salgılaması, (c) dış zar yüzeyinde ferrisideroforun alınması, (d) internalizasyon ve (e) sitoplazmada demir salınımından meydana gelir⁽⁶²⁾.

Enterobactin, hemen hemen tüm *E. coli* suşları ve *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp. gibi diğer birçok enterik bakteri tarafından üretilir^(65,66). Salmochelin, enterobaktinin glikozillenmiş formlarıdır. ExPEC'de salmochelin biyosentezinden ve taşınmasından sorumlu genler genellikle *CoIV* veya *CoIBM* virülans plazmitlerinde kodlanmıştır, ancak bazı suşlarda kromozomal patojenite ile ilişkili adalarda kodlanmış oldukları da bulunmuştur^(67,68). Aerobaktin, salmocheline benzer şekilde biyosentezi ve taşınmasından sorumlu genler *CoIV* veya *CoIBM* virülans plazmitlerinde bulunur, ancak bazı suşlarda kromozom üzerinde de yer alabilir⁽⁶⁸⁾. Kommensal

suşlarla karşılaştırıldığında, aerobaktin biyosentetik genleri çiftlik hayvanlarından izole edilen patojenik *E. coli* suşlarında daha sık saptanır ve insidansı yüksek patojenik suşlarla ilişkilidir⁽⁶²⁾. Aerobaktinin bir İYE modelinde *in vivo* demir alımına katkıda bulunduğu da gösterilmiştir⁽⁶⁹⁾. Enterobaktin ile karşılaştırıldığında, çok düşük aerobaktin konsantrasyonları bakteri üremesini uyarmak için yeterlidir. Ayrıca, serumda albümine bağlanan hidrofobik enterobaktinin aksine, aerobaktin tarafından demir alımı, enterobaktine kıyasla transferrinden daha fazla demir elde edebildiği serum varlığında daha etkilidir⁽⁶²⁾. Yersiniabaktin, esas olarak *Yersinia pestis* virülansında kritik bir rol oynar⁽⁷⁰⁾. *In vivo* demir alımında önemli bir rol oynadığından ve idrarda biyofilm oluşumunu desteklediğinden İYE'nin oluşumunda rol oynar^(69,71). Ek olarak Haber-Weiss reaksiyonlarını önleyerek polimorfonükleer lökositler, monositler ve makrofajlardan reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azaltır⁽⁷²⁾. Böylece, konak yanıtı ve doğuştan gelen bağışıklık sistemi üzerinde etki ederek virülans için önemli bir rol oynayabilir⁽⁷⁰⁾.

Protektinler/Serum Direnci: Protektinler, ExPEC içerisinde yer alan bakterilerin karakteristik serum direncinden sorumlu olan ExPEC'in virülans faktörleri arasında yer alan bir gruptur⁽²⁰⁾. Serumun bakterisidal etkisinden sağkalım yeteneği, kan dolaşımına geçebilen ExPEC için önemlidir. Kompleman ve antimikrobiyal peptitler gibi serumda bulunan ve doğuştan gelen savunmalardan kaçınma, farklı faktörleri içerir. *E. coli* tarafından kullanılan serum direnç mekanizmaları, koruyucu hücre dışı polisakarit kapsüllerinin üretimini ve kompleman sistemini engelleyen veya müdahale eden faktörlerin ekspresyonunu içerir⁽⁷³⁾.

Kompleman etkisini engelleyen bazı faktörler plazmitler tarafından kodlanır ve bu genlerin aktarılabilmesi nedeniyle gelişmiş serum direnci gösteren bakteriler üzerinde etkileri bulunmaktadır⁽⁷³⁾. TraT bu şekilde bir faktördür ve bazı *CoIV* plazmitleri ve uyumsuzluk grubu F plazmitleri tarafından kodlanan bir dış zar lipoproteinidir⁽⁷⁴⁾. Plazmit uyumsuzluğu, aynı bakteri hücre dizisinde birkaç nesil boyunca iki plazmitin stabil bir şekilde bir arada bulunmaması anlamına gelir ve genel olarak, yakından ilişkili plazmitler uyumsuz olma eğilimindeyken, uzaktan

ilişkili plazmitler uyumlu olma eğilimindedir⁽⁷⁵⁾. TraT etki mekanizması tam olarak bilinmese dahi komplemanın litik etkisine direnci arttırmaktadır⁽⁷⁶⁾. Ek olarak komplemanın yapılarından biri olan MAK'ı (membran atak kompleksi) etkileyerek etki gösterdiği düşünülmektedir⁽⁷⁷⁾. Ayrıca TraT proteininin muhtemelen C5b6 kompleksinin oluşumunu inhibe ettiğini veya kompleksin fonksiyonel olmayan bir forma yapısal olarak dönüşümüne neden olduğu ileri sürülmüştür⁽⁷⁸⁾. TraT varlığı, *E. coli* hücrelerinin makrofajlar tarafından fagositoza duyarlılığını azalttığı ve bu etkinin bakteriyel kapsülden bağımsız ve adsorbe edilmiş normal insan serumu varlığında daha belirgin olduğu bildirilmiştir⁽⁷⁹⁾. Ek olarak TraT'nin fagositozun pasif bir inhibitörü olduğu belirtilmiştir⁽⁷⁹⁾. Fagositoz inhibisyonun, TraT'nin kompleman tarafından opsonizasyonu antagonize ettiği için oluştuğu ve C3 birikiminde azalma ve dağılımda değişim olduğu bildirilmiştir⁽⁷⁹⁾. *TraT* geni, düşük kopya sayılı bir plazmit üzerinde bulunduğu ve *TraT* ekspresyon düzeyi düşük olduğunda, serum direnci sağlar ve kapsülsüz *E. coli* suşlarında fagositoza karşı bir miktar koruma sağlar⁽⁷⁹⁾.

Dış membran proteinlerinin (OMP, outer membrane protein), pasif taşıma, aktif taşıma, kataliz, patojenez ve sinyal iletimi dahil olmak üzere çeşitli işlevlere sahiptir. Ek olarak, çeşitli bakteriyosinler ve bakterifajlar için reseptör görevine sahiptir^(80,81). Bu OMP'ler içerisinde yer alan OmpA'nın ExPEC virülansında önemli bir yeri bulunmaktadır. OmpA; adezin ve invazin olarak işlev görebilir, biyofilm oluşumuna katılabilir, hem bir bağışıklık hedefi hem de bağışık yanıtı koruyucu olarak hareket edebilir⁽⁸²⁾. 1991'de Weiser ve Gotschlich tarafından *E. coli* K1'in patojenezinde OmpA'nın artan serum direncini sağlayan bir mekanizma ile katkısı olduğu gösterilmiştir⁽⁸³⁾. *E. coli*'nin menenjitte neden olma yeteneğinin temeli, kan-beyin bariyerini geçme kapasitesine bağlıdır. Kan-beyin bariyeri, sıkı bağlantılara ve düşük geçirgenliğe sahip beyin mikrovasküler endotel hücrelerinden (BMEC, brain microvascular endothelial cells) oluşur; epitel hücrelerinin aksine bu hücreler nispeten az sayıda mikrobiyal tür tarafından invaze edilir⁽⁸²⁾. *E. coli*'nin menenjitik suşları hem epitelyal hem de endotel hücreleri istila edebilir⁽⁸⁴⁾. Yapılan bir çalışmada *OmpA* pozitif suşlarının invaziv kapasitesini,

OmpA negatif suşlara göre 25 ile 50 kat daha fazla bulunmuştur⁽⁸⁵⁾. Konak savunmasından kaçışın temeli çok yönlüdür ve kompleman aktivasyonu ile etkileşimi, sitokin indüksiyonunun inhibisyonunu ve makrofajlar içinde çoğalma yeteneğini içerir⁽⁸²⁾. OmpA, bir kompleman sıvı faz düzenleyicisi olan C4b bağlayıcı proteine (C4bp) bağlanarak serum direncine katkıda bulunduğunu bildirilmiştir⁽⁸⁶⁾. C4bp, C3b aktivasyonunun bir inhibitörüdür ve sekiz farklı kompleman kontrol proteininden (CCP, complement control protein) oluşur. CCP3, OmpA ile ana etkileşim bölgesidir⁽⁸⁶⁾. Böylece bakteri kompleman aracılı bakteriyolize karşı direnç sağlar. OmpA'yı ekspres eden *E. coli* K1 suşları, makrofajlar ve monositler içinde hücre içi olarak canlılığını sürdürebilir. *OmpA*'ya sahip bakterinin tek bir fagozomda aşırı çoğaldığı ve hücreyi parçaladığı gösterilmiştir⁽⁸⁷⁾. Bakteri hücrenin fagositik hücrelerde intrasölüler olarak canlılığını koruması kan-beyin bariyerini geçmesi için çok önemli bir tablo olan bakteriyeminin gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir⁽⁸⁷⁾. *OmpA* pozitif *E. coli* ile enfekte monositler sitokin ve kemokin üretimini baskıladığı, monositlerin *OmpA* negatif olan mutant *E. coli* ile enfeksiyonunda ise güçlü bir sitokin ve kemokin üretimi ile sonuçlandığı gözlenmiştir⁽⁸⁸⁾. Ek olarak moleküler düzeyde *OmpA* pozitif *E. coli*'nin, κ B inhibitörünün fosforilasyonunu ve bozulmasını önleyerek NF- κ B'nin çekirdeğe translokasyonunu bloke ettiği belirtilmiştir⁽⁸⁸⁾.

Kapsül, bakteri hücre duvarının dışındaki ve bakteri hücreni saran tabakadır. Yapısal olarak kapsüller polisakkaritler olarak bilinen ve tipik olarak negatif yüklü uzun polisakkarit zincirlerinden oluşur⁽⁸⁹⁾. Kapsül yapısı, enfeksiyon sürecinde bağışıklık sisteminin karşılaştığı ilk bakteriyel yapıdır. Bu nedenle, çoğu bakteride, konak bağışıklık sisteminden korunmak için gereklidir ve genellikle kapsülsüz suşlar patojen değildir⁽⁸⁹⁾. Fagositoz, fagositik hücreler tarafından gerçekleştirilen ve bakteri hücrenin fagositlere bağlanmasıyla başlayan çok aşamalı bir süreçtir. Kapsülün yapısının varlığı, Gram negatif bakteriler tarafından fagositozdan kaçınmak için kullanılan kilit bir mekanizmadır⁽⁸⁹⁾. Kapsüller hücre yüzeyi ile sıkı bir şekilde ilişkili içerisindedir ve çoğu zaman kapsüller (K) antijeninden oluşur⁽⁷³⁾. *E. coli*'deki kapsül yapısı kapsül sentezleyen genlerin organizasyonuna, biyosentez mekanizmasına ve regülatör özelliklerine

göre dört gruba ayrılmıştır ve bu dört farklı gruba ait 80'den fazla serolojik olarak farklı K antijen polisakarit tanımlanmıştır⁽⁹⁰⁾. Grup 1 ve 4 kapsülleri intestinal enfeksiyona neden olan *E. coli* izolatlarında bulunurken, Grup 2 ve 3 kapsülleri ekstraintestinal enfeksiyona etkeni olan *E. coli* izolatlarında bulunur⁽⁹⁰⁾. Neonatal menenjitte neden olan *E. coli* suşları ile ilişkili K1 ile K2 serum direncinin ana belirleyicileridir^(91,92). Fizyolojik koşullar altında, *E. coli* antikor yokluğunda fagosite edilmez veya öldürülmez, *E. coli* kapsülü, kompleman yolunu aktive edebilen lipopolisakarit gibi yüzey bileşenlerini muhtemelen maskeleyerek bakteriyel yüzeye kompleman fiksasyonunu bloke eder⁽⁹³⁾. *E. coli* K1 suşları, konak savunma mekanizmalarından kaçma kapasiteleri sayesinde meningeal invazyona yol açan yüksek düzeyde bakteriyemiye neden olabilir^(94,95). K1'den yoksun olan mutantların, yenidoğan rat modelinde yüksek dereceli bakteriyemiye neden olmadığı ve kan-beyin bariyerine ulaşmadığı gözlemlenmiştir⁽⁹⁵⁾. Yapılan bir çalışma serumla lizise karşı korunma sağlanması için gerekli bir K1 kapsüle polisakarit eşik düzeyi olduğunu ve bu düzeyin standart üreme koşulları altında geçildiğini göstermiştir⁽⁹⁶⁾. K1 ekspresyonunun serum direnci için bir ön koşul olduğu ve K1 sentezleme yeteneğinin kaybının, serum direncinin kaybına yol açtığı gösterilmiştir⁽⁹¹⁾. K2 varlığının ise İYE patogenezinde önemli bir rolü olduğu, idrar ve böbreklerde serum direncini ve bakteriyel sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir⁽⁹²⁾.

Toksinler: ExPEC; HlyA ve CNF1 gibi salgılanan toksinlere ve ototransporter olarak da bilinen Gram negatif bakterilerin dış zarında yer alan tip V salgılama sisteme sahiptir. Bu ototransporterler çeşitli fonksiyonlara sahiptir ve lipazlar, esterazlar, adezinler ve proteazlar olarak hareket edebilirler⁽⁹⁷⁾. Ototransporter alt ailesi olan SPATE (Serine protease autotransporters of Enterobacteriaceae, Enterobacteriaceae serin proteaz ototransporterleri), Enterobacteriaceae'nin salgılanan serin proteazlarının bir grubudur⁽⁹⁸⁾. SPATE, filogenetik olarak domain 2 olarak adlandırılan bir alanın varlığına ve yokluğuna göre sınıf I ve sınıf II olmak üzere iki gruba ayrılır⁽⁹⁷⁾. Sınıf I SPATE proteinleri, domain 2'den yoksundur ve sitotoksiktir, buna karşın Sınıf II SPATE'lerde, domain 2 varlığı mevcuttur, çeşitli hücre içi ve hücre dışı proteolitik hedeflere sahiptir

ve sitopatiktir⁽⁹⁷⁾. ExPEC için önemli yapılardan Sat (Salgılanan ototransporter toksin, Secreted autotransporter toxin) Sınıf I içerisinde yer alırken, PicU (Kolonizasyon ilişkili protein, Protein involved in colonization) ve Vat (Vakuolasyon ototransporter toksin, Vacuolating autotransporter toxin) sınıf II içerisinde yer alır⁽⁹⁹⁾.

Sat, ilk olarak akut piyelonefritli bir kadının kanından ve idrarından izole edilen bir UPEC'de (CFT073) tanımlanmıştır⁽¹⁰⁰⁾. Yapılan farklı çalışmalarda Sat'ın UPEC ve diğer ExPEC patotipleri ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu çalışmalardan biri UPEC, APEC, DEC ve referans *E. coli* suşlarında SPATE'ler dahil olmak üzere 13 ototransporter genin dağılımını araştırmış ve özellikle Sat'ın, diğer izolat gruplarına kıyasla UPEC izolatları ile daha anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir⁽¹⁰¹⁾. Başka bir çalışmada, İYE'ye neden olan *E. coli* izolatları arasında Sat'ın oldukça yüksek prevalansa (%75) sahip olduğu tespit edilmiş ve araştırmacılar UPEC moleküler tanımlanmasında bir belirteç olabileceğini belirtmiştir⁽¹⁰²⁾. Sat, SPATE homologu Pet'e benzer serin proteaz aktivitesi sergilediği ve aktivitenin proteaz inhibitörlerinin varlığında bastırıldığı gösterilmiştir⁽¹⁰⁰⁾. Sat'ın sitotoksik olduğu ayrıca böbrek, mesane ve diğer hücre hatlarında morfolojik değişimleri indükleyebildiği ve İYE patogenezinde katkıda bulunduğu bildirilmiştir⁽¹⁰³⁾.

Vat, ilk olarak bir APEC'de bir patojenite adasından (VAT-PAI) tanımlanmıştır ve Vat'ın tavuk embriyo fibroblastlarında vakuolasyonu indükleyebileceğini gösterilmiştir⁽¹⁰⁴⁾. Vat varlığının İYE ile ilişkisi farklı çalışmalarda ele alınmıştır. Vat varlığının özellikle kommensal ve DEC suşlarına kıyasla İYE izolatlarıyla daha ilişkili olduğu saptanmıştır⁽¹⁰¹⁾. Farklı bir çalışma ise sistit ve piyelonefrit izolatlarında Vat varlığının benzer oranlarda olduğunu ancak prostatitte daha yüksek prevalansa sahip olduğunu bildirmiş, fakat sistit ve piyelonefrit ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artış olmadığı bildirilmiştir⁽¹⁰⁵⁾. Ürosepsisi olan hastalar (Vat pozitif UPEC ile enfekte olan, Vat negatif UPEC ile enfekte olan olmak üzere iki gruba ayrılan) ve kontrol grubu içeren bir çalışmada Vat'a karşı antikor yanıtı ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlarda anti-Vat IgG titresinin Vat pozitif UPEC ile enfekte olan grupta, diğer iki gruba kıyasla yüksek olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁶⁾.

PicU, EAEC ve *Shigella flexneri* (Castellani and Chalmers 1919)'de bulunan SPATE üyesi olan Pic'in bir varyantıdır ve Pic ile %96.7 oranında homolog olduğu belirtilmiştir. Ayrıca diğer SPATE üyeleriyle %39.9 ile %97.5 arasında benzerlik gösterdiği bildirilmiştir⁽¹⁰⁷⁾. PicU'nun müsin, spektrin, pepsin ve koagülasyon faktör V gibi yapılara karşı proteaz aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁷⁾. PicU'nun idrar yolu mukoza yüzeyini aşarak kolonizasyonda rol aldığı düşünülmektedir⁽¹⁰⁷⁾. Ayrıca pepsin ve koagülasyon faktör V yapılarına karşı proteaz aktivitesinin bulunmasının UPEC'in böbrek veya mesane enfeksiyonuna katkıda bulunması için çok önemli olabileceği belirtilmiştir⁽¹⁰⁷⁾. Spektrin, hücre zarının stabilitesini, yapısını ve bir hücrenin şeklini korumak için çok önemlidir. Ayrıca hücre adezyonu, hücre yayılması ve hücre döngüsü gibi çeşitli hücre fonksiyonlarına katkıda bulunur⁽¹⁰⁸⁾. Spektrine karşı oluşan proteaz aktivitesi hücrenin yapısal olarak bozulmasına neden olabilir, böylece enfeksiyon sürecine katkıda bulunabilir.

HlyA (hemolizin), RTX (repeat-intoxin) ailesinin prototipik üyesi olan güçlü ve her yerde bulunan bir sitolizindir. Operon *hlyCABD* tarafından eksprese edilir⁽²⁰⁾. HlyA, eritrositleri parçalama özelliğinden dolayı tanımlanmış ve adlandırılmıştır. Aynı zamanda çok çeşitli türlere ve hücre tiplerine karşı sitotoksik aktiviteye sahiptir⁽¹⁰⁹⁾. Yüksek dozlarda HlyA'nın hedef hücre zarında porlar oluşturduğu ve hücrenin parçalanmasına yol açtığı düşünülmektedir. Daha düşük HlyA konsantrasyonlarında, konak hücrelerde sinyal yollarının farklı hücre ölümlerine yol açması veya daha derin dokulara erişim sağlamak için mesane epitel hücrelerinin ekfoliasyonuna yol açması gibi toksinin aktiviteleri belirtilmiştir⁽¹⁰⁹⁾. HlyA'nın hücre iskeleti iskele proteini paxillin ve diğer konak düzenleyici proteinlerin yanı sıra proinflamatuvar NF-κB sinyal kaskadı bileşenlerinin bozulmasını tetiklediği gösterilmiştir. Ek olarak konak proteinlerin HlyA ile indüklenen proteolizinin, muhtemelen UPEC'te sadece epitel hücre fonksiyonlarını modüle etmesine değil, aynı zamanda makrofajları devre dışı bırakmasına ve inflamatuvar yanıtı bastırmasına da neden olduğu bildirilmiştir⁽¹¹⁰⁾. Renal komplikasyonlara yol açan tüm piyelonefrit olgularının yaklaşık %50'sine HlyA neden olduğu bildirilmiştir⁽¹¹¹⁾.

CNF1, Rho GTPaz'ları aktive eder⁽¹¹²⁾. CNF1 115 kDa'lık bir toksindir. UPEC için tanımlanmış önemli virülans faktörlerinden biridir. Genel olarak CNF1 ekspresyonu idrar yolu enfeksiyonunu tetiklemekte, ek olarak konak hücre fonksiyonlarında ve yapısında bozukluklara, hücre döngüsünün durdurulmasına ve hücre lizisine neden olmaktadır⁽¹¹³⁾. CNF1 üretimi daha sık olarak daha şiddetli İYE'lerden sorumlu olan UPEC suşları ile ilişkilidir ve prostatit, piyelonefrit ve sistit gruplarında için sırasıyla %63, %48 ve %44 oranında CNF1 varlığı tespit edilmiştir⁽¹¹⁴⁾.

Biyofilm Oluşumu: Biyofilm oluşumu, *E. coli* gibi tıbbi açıdan önemli birçok bakteriyel patojenin patogeneğinde önemli bir virülans mekanizmasıdır⁽¹¹⁵⁾. Bakteriyel biyofilmler, bir yüzeye veya birbirine yapışmış ve kendi ürettikleri bir matrikse yerleşmiş bakteri kümeleridir. Biyofilm matriksi, ekstrasellüler DNA, fibrin gibi proteinler ve aljinat gibi polisakkaritlerden oluşur⁽¹¹⁶⁾.

UPEC'te üroepitelyuma invazyon, üreme, artış ve orada kalma yeteneği, biyofilm oluşturma ve farklı virülans faktörlerini kullanma yeteneğine bağlıdır. Biyofilm oluşturan UPEC, komplike ve/veya tekrarlayan İYE'lere yol açan persistan ve kronik inflamasyon ile ilişkilidir. Ek olarak, zayıf antibiyotik penetrasyonu ve çoklu ilaca dirençli organizmaların gelişimini destekleyen virülans genlerinin horizontal transferi için bir ortam sağlar⁽¹¹⁷⁾. Biyofilm oluşturan ve oluşturmayan UPEC'te sırasıyla %64 ve %36 oranlarında çoklu ilaç direnci görülmüştür⁽¹¹⁷⁾.

NMEC suşlarının, Luria Bertani sıvı besiyerinde fekal *E. coli*'lere kıyasla %79.2'ye karşılık %39.9 oranında daha fazla biyofilm oluşturma yeteneğine sahip olduğu ve biyofilm üretiminin NMEC virülansında önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir⁽¹¹⁸⁾.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. NCBI. Taxonomy Browser. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=562] (Erişim Tarihi: 04.05.2022).
2. Liu D. *Escherichia coli*. In: Schmidt T, editor. Encyclopedia of Microbiology (Volume 2). 4th ed. Elsevier; 2019:171-82.
3. Ryan KJ, editor. Sherris Medical Microbiology. 7th ed. McGraw-Hill; 2018:618-30.
4. De Sousa CP. *Escherichia coli* as a specialized bacterial pathogen. Rev Biol Cienc Terra. 2006;2(2):341-52.
5. DebRoy C, Roberts E, Fratamico PM. Detection of O antigens in *Escherichia coli*. Anim Health Res Rev. 2011;12(2):169-85. <https://doi.org/10.1017/S1466252311000193>
6. Fratamico PM, DebRoy C, Liu Y, Needleman DS, Baranzoni GM, Feng P. Advances in molecular serotyping and subtyping of *Escherichia coli*. Front Microbiol. 2016;7:644. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00644>
7. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. Nat Rev Microbiol. 2004;2(2):123-40. <https://doi.org/10.1038/nrmicro818>
8. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev. 1998;11(1):142-201. <https://doi.org/10.1128/CMR.11.1.142>
9. Russo TA, Johnson JR. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. J Infect Dis. 2000;181(5):1753-4. <https://doi.org/10.1086/315418>
10. Poolman JT, Wacker M. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*, a common human pathogen: Challenges for vaccine development and progress in the field. J Infect Dis. 2016;213(1):6-13. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv429>
11. Russo TA, Johnson JR. Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: focus on an increasingly important endemic problem. Microbes Infect. 2003;5(5):449-56. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(03\)00049-2](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(03)00049-2)
12. Johnson JR, Russo TA. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: "the other bad E coli". J Lab Clin Med. 2002;139(3):155-62. <https://doi.org/10.1067/mlc.2002.121550>
13. Johnson JR, Delavari P, Kuskowski M, Stell AL. Phylogenetic distribution of extraintestinal virulence-associated traits in *Escherichia coli*. J Infect Dis. 2001;183(1):78-88. <https://doi.org/10.1086/317656>
14. Herzer PJ, Inouye S, Inouye M, Whittam TS. Phylogenetic distribution of branched RNA-linked multicopy single-stranded DNA among natural isolates of *Escherichia coli*. J Bacteriol. 1990;172(11):6175-81. <https://doi.org/10.1128/jb.172.11.6175-6181.1990>
15. Pupo GM, Karaolis DK, Lan R, Reeves PR. Evolutionary relationships among pathogenic and nonpathogenic *Escherichia coli* strains inferred from multilocus enzyme electrophoresis and mdh sequence studies. Infect Immun. 1997;65(7):2685-92. <https://doi.org/10.1128/iai.65.7.2685-2692.1997>
16. Johnson JR, Stell AL. Extended virulence genotypes of *Escherichia coli* strains from patients with urosepsis in relation to phylogeny and host compromise. J Infect Dis. 2000;181(1):261-72. <https://doi.org/10.1086/315217>
17. Picard B, Garcia JS, Gouriou S, et al. The link between phylogeny and virulence in *Escherichia coli* extraintestinal infection. Infect Immun. 1999;67(2):546-53. <https://doi.org/10.1128/IAI.67.2.546-553.1999>
18. Pitout JD. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: A combination of virulence with antibiotic resistance. Front Microbiol. 2012;3:9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00009>
19. Klemm P, Schembri MA. Bacterial adhesins: function and structure. Int J Med Microbiol. 2000;290(1):27-35. [https://doi.org/10.1016/S1438-4221\(00\)80102-2](https://doi.org/10.1016/S1438-4221(00)80102-2)
20. Sora VM, Meroni G, Martino PA, Soggiu A, Bonizzi L, Zeconi A. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: Virulence factors and antibiotic resistance. Pathogens. 2021;10(11):1355. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111355>
21. Sarowska J, Futoma-Koloch B, Jama-Kmiecik A, et al. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports. Gut Pathog. 2019;11:10. <https://doi.org/10.1186/s13099-019-0290-0>
22. Pratt LA, Kolter R. Genetic analysis of *Escherichia coli* biofilm formation: roles of flagella, motility, chemotaxis and type I pili. Mol Microbiol. 1998;30(2):285-93. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.01061.x>
23. Schembri MA, Hjerrild L, Gjermansen M, Klemm P. Differential expression of the *Escherichia coli* autoaggregation factor antigen 43. J Bacteriol. 2003;185(7):2236-42. <https://doi.org/10.1128/JB.185.7.2236-2242.2003>
24. Connell I, Agace W, Klemm P, Schembri M, Mårild S, Svanborg C. Type 1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93(18):9827-32. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.18.9827>

25. Hung CS, Bouckaert J, Hung D, et al. Structural basis of tropism of *Escherichia coli* to the bladder during urinary tract infection. *Mol Microbiol.* 2002;44(4):903-15.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.02915.x>
26. Wright KJ, Seed PC, Hultgren SJ. Development of intracellular bacterial communities of uropathogenic *Escherichia coli* depends on type 1 pili. *Cell Microbiol.* 2007;9(9):2230-41.
<https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2007.00952.x>
27. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
28. Teng CH, Cai M, Shin S, et al. *Escherichia coli* K1 RS218 interacts with human brain microvascular endothelial cells via type 1 fimbria bacteria in the fimbriated state. *Infect Immun.* 2005;73(5):2923-31.
<https://doi.org/10.1128/IAI.73.5.2923-2931.2005>
29. Labigne-Roussel AF, Lark D, Schoolnik G, Falkow S. Cloning and expression of an afimbrial adhesin (AFA-I) responsible for P blood group-independent, mannose-resistant hemagglutination from a pyelonephritic *Escherichia coli* strain. *Infect Immun.* 1984;46(1):251-9.
<https://doi.org/10.1128/iai.46.1.251-259.1984>
30. Labigne-Roussel A, Schmidt MA, Walz W, Falkow S. Genetic organization of the afimbrial adhesin operon and nucleotide sequence from a uropathogenic *Escherichia coli* gene encoding an afimbrial adhesin. *J Bacteriol.* 1985;162(3):1285-92.
<https://doi.org/10.1128/jb.162.3.1285-1292.1985>
31. Frömmel U, Lehmann W, Rödiger S, et al. Adhesion of human and animal *Escherichia coli* strains in association with their virulence-associated genes and phylogenetic origins. *Appl Environ Microbiol.* 2013;79(19):5814-29.
<https://doi.org/10.1128/AEM.01384-13>
32. Servin AL. Pathogenesis of Afa/Dr diffusely adhering *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(2):264-92.
<https://doi.org/10.1128/CMR.18.2.264-292.2005>
33. Nowicki B, Barrish JP, Korhonen T, Hull RA, Hull SI. Molecular cloning of the *Escherichia coli* O75X adhesin. *Infect Immun.* 1987;55(12):3168-73.
<https://doi.org/10.1128/iai.55.12.3168-3173.1987>
34. Kist ML, Salit IE, Hofmann T. Purification and characterization of the Dr hemagglutinins expressed by two uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Infect Immun.* 1990;58(3):695-702.
<https://doi.org/10.1128/iai.58.3.695-702.1990>
35. Väisänen-Rhen V. Fimbria-like hemagglutinin of *Escherichia coli* O75 strains. *Infect Immun.* 1984;46(2):401-7.
<https://doi.org/10.1128/iai.46.2.401-407.1984>
36. Nowicki B, Moulds J, Hull R, Hull S. A hemagglutinin of uropathogenic *Escherichia coli* recognizes the Dr blood group antigen. *Infect Immun.* 1988;56(5):1057-60.
<https://doi.org/10.1128/iai.56.5.1057-1060.1988>
37. Goluszko P, Moseley SL, Truong LD, et al. Development of experimental model of chronic pyelonephritis with *Escherichia coli* O75:K5:H-bearing Dr fimbriae: mutation in the dra region prevented tubulointerstitial nephritis. *J Clin Invest.* 1997;99(7):1662-72.
<https://doi.org/10.1172/JCI119329>
38. Tunçkanat F. Üriner sistem infeksiyonu patogenezinde bakteriyel virulans faktörleri. *Klinik Derg.* 1993;6(1):3-5.
39. Kucheria R, Dasgupta P, Sacks SH, Khan MS, Sheerin NS. Urinary tract infections: new insights into a common problem. *Postgrad Med J.* 2005;81(952):83-6.
<https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.023036>
40. Antão EM, Wieler LH, Ewers C. Adhesive threads of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Gut Pathog.* 2009;1(1):22.
<https://doi.org/10.1186/1757-4749-1-22>
41. Klemm P, Hancock V, Schembri MA. Fimbrial adhesins from extraintestinal *Escherichia coli*. *Environ Microbiol Rep.* 2010;2(5):628-40.
<https://doi.org/10.1111/j.1758-2229.2010.00166.x>
42. Lund B, Lindberg F, Marklund BI, Normark S. The PapG protein is the alpha-D-galactopyranosyl-(1---4)-beta-D-galactopyranose-binding adhesin of uropathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84(16):5898-902.
<https://doi.org/10.1073/pnas.84.16.5898>
43. Plos K, Connell H, Jodal U, et al. Intestinal carriage of P fimbriated *Escherichia coli* and the susceptibility to urinary tract infection in young children. *J Infect Dis.* 1995;171(3):625-31.
<https://doi.org/10.1093/infdis/171.3.625>
44. Otto G, Sandberg T, Marklund BI, Ulleryd P, Svanborg C. Virulence factors and pap genotype in *Escherichia coli* isolates from women with acute pyelonephritis, with or without bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1993;17(3):448-56.
<https://doi.org/10.1093/clinids/17.3.448>
45. Korhonen TK, Väisänen-Rhen V, Rhen M, Pere A, Parkkinen J, Finne J. *Escherichia coli* fimbriae recognizing sialyl galactosides. *J Bacteriol.* 1984;159(2):762-6.
<https://doi.org/10.1128/jb.159.2.762-766.1984>

46. Siitonen A, Martikainen R, Ikäheimo R, Palmgren J, Mäkelä PH. Virulence-associated characteristics of *Escherichia coli* in urinary tract infection: a statistical analysis with special attention to type 1C fimbriation. *Microb Pathog.* 1993;15(1):65-75.
<https://doi.org/10.1006/mpat.1993.1057>
47. Pere A, Leinonen M, Väisänen-Rhen V, Rhen M, Korhonen TK. Occurrence of type-1C fimbriae on *Escherichia coli* strains isolated from human extraintestinal infections. *J Gen Microbiol.* 1985;131(7):1705-11.
<https://doi.org/10.1099/00221287-131-7-1705>
48. Bäckhed F, Alsén B, Roche N, et al. Identification of target tissue glycosphingolipid receptors for uropathogenic, F1C-fimbriated *Escherichia coli* and its role in mucosal inflammation. *J Biol Chem.* 2002;277(20):18198-205.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M111640200>
49. Lasaro MA, Salinger N, Zhang J, et al. F1C fimbriae play an important role in biofilm formation and intestinal colonization by the *Escherichia coli* commensal strain Nissle 1917. *Appl Environ Microbiol.* 2009;75(1):246-51.
<https://doi.org/10.1128/AEM.01144-08>
50. Johnson JR, Jelacic S, Schoening LM, et al. The IrgA homologue adhesin Iha is an *Escherichia coli* virulence factor in murine urinary tract infection. *Infect Immun.* 2005;73(2):965-71.
<https://doi.org/10.1128/IAI.73.2.965-971.2005>
51. Hagan EC, Mobley HL. Uropathogenic *Escherichia coli* outer membrane antigens expressed during urinary tract infection. *Infect Immun.* 2007;75(8):3941-9.
<https://doi.org/10.1128/IAI.00337-07>
52. Pouttu R, Westerlund-Wikström B, Lång H, et al. *matB*, a common fimbriin gene of *Escherichia coli*, expressed in a genetically conserved, virulent clonal group. *J Bacteriol.* 2001;183(16):4727-36.
<https://doi.org/10.1128/JB.183.16.4727-4736.2001>
53. Barnhart MM, Chapman MR. Curli biogenesis and function. *Annu Rev Microbiol.* 2006;60:131-47.
<https://doi.org/10.1146/annurev.micro.60.080805.142106>
54. Bian Z, Normark S. Nucleator function of CsgB for the assembly of adhesive surface organelles in *Escherichia coli*. *EMBO J.* 1997;16(19):5827-36.
<https://doi.org/10.1093/emboj/16.19.5827>
55. Hammer ND, Schmidt JC, Chapman MR. The curli nucleator protein, CsgB, contains an amyloidogenic domain that directs CsgA polymerization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(30):12494-9.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0703310104>
56. Klemm P, Hjerrild L, Gjermansen M, Schembri MA. Structure-function analysis of the self-recognizing Antigen 43 autotransporter protein from *Escherichia coli*. *Mol Microbiol.* 2004;51(1):283-96.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03833.x>
57. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science.* 2003;301(5629):105-7.
<https://doi.org/10.1126/science.1084550>
58. Ulett GC, Valle J, Beloin C, Sherlock O, Ghigo JM, Schembri MA. Functional analysis of antigen 43 in uropathogenic *Escherichia coli* reveals a role in long-term persistence in the urinary tract. *Infect Immun.* 2007;75(7):3233-44.
<https://doi.org/10.1128/IAI.01952-06>
59. Johnson JR, Russo TA. Molecular epidemiology of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *EcoSal Plus.* 2018;8(1).
<https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0004-2017>
60. Maruvada R, Kim KS. IbeA and OmpA of *Escherichia coli* K1 exploit Rac1 activation for invasion of human brain microvascular endothelial cells. *Infect Immun.* 2012;80(6):2035-41.
<https://doi.org/10.1128/IAI.06320-11>
61. Andrews SC, Robinson AK, Rodríguez-Quifones F. Bacterial iron homeostasis. *FEMS Microbiol Rev.* 2003;27(2-3):215-37.
[https://doi.org/10.1016/S0168-6445\(03\)00055-X](https://doi.org/10.1016/S0168-6445(03)00055-X)
62. Garénaux A, Caza M, Dozois CM. The Ins and Outs of siderophore mediated iron uptake by extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Vet Microbiol.* 2011;153(1-2):89-98.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.05.023>
63. Miethke M, Marahiel MA. Siderophore-based iron acquisition and pathogen control. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2007;71(3):413-51.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.00012-07>
64. Raymond KN, Dertz EA, Kim SS. Enterobactin: an archetype for microbial iron transport. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(7):3584-8.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0630018100>
65. Ratledge C, Dover LG. Iron metabolism in pathogenic bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 2000;54:881-941.
<https://doi.org/10.1146/annurev.micro.54.1.881>
66. Crosa JH, Walsh CT. Genetics and assembly line enzymology of siderophore biosynthesis in bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2002;66(2):223-49.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.66.2.223-249.2002>
67. Fischbach MA, Lin H, Liu DR, Walsh CT. In vitro characterization of IroB, a pathogen-associated C-glycosyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(3):571-6.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0408463102>

68. Johnson TJ, Siek KE, Johnson SJ, Nolan LK. DNA sequence of a ColV plasmid and prevalence of selected plasmid-encoded virulence genes among avian *Escherichia coli* strains. *J Bacteriol.* 2006;188(2):745-58.
<https://doi.org/10.1128/JB.188.2.745-758.2006>
69. Garcia EC, Brumbaugh AR, Mobley HL. Redundancy and specificity of *Escherichia coli* iron acquisition systems during urinary tract infection. *Infect Immun.* 2011;79(3):1225-35.
<https://doi.org/10.1128/IAI.01222-10>
70. Fetherston JD, Kirillina O, Bobrov AG, Paulley JT, Perry RD. The yersiniabactin transport system is critical for the pathogenesis of bubonic and pneumonic plague. *Infect Immun.* 2010;78(5):2045-52.
<https://doi.org/10.1128/IAI.01236-09>
71. Hancock V, Ferrières L, Klemm P. The ferric yersiniabactin uptake receptor FyuA is required for efficient biofilm formation by urinary tract infectious *Escherichia coli* in human urine. *Microbiology (Reading).* 2008;154(Pt 1):167-175.
<https://doi.org/10.1099/mic.0.2007/011981-0>
72. Paauw A, Leverstein-van Hall MA, van Kessel KP, Verhoef J, Fluit AC. Yersiniabactin reduces the respiratory oxidative stress response of innate immune cells. *PLoS One.* 2009;4(12):e8240.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008240>
73. Miajlovic H, Smith SG. Bacterial self-defence: how *Escherichia coli* evades serum killing. *FEMS Microbiol Lett.* 2014;354(1):1-9.
<https://doi.org/10.1111/1574-6968.12419>
74. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4(1):80-128.
<https://doi.org/10.1128/CMR.4.1.80>
75. Thomas CM. Plasmid Incompatibility. In: Bell E. editor. *Molecular Life Sciences.* New York, NY: Springer; 2014.
76. Sukupolvi S, O'Connor CD. TraT lipoprotein, a plasmid-specified mediator of interactions between gram-negative bacteria and their environment. *Microbiol Rev.* 1990;54(4):331-41.
<https://doi.org/10.1128/mr.54.4.331-341.1990>
77. Montenegro MA, Bitter-Suermann D, Timmis JK, et al. *traT* gene sequences, serum resistance and pathogenicity-related factors in clinical isolates of *Escherichia coli* and other gram-negative bacteria. *J Gen Microbiol.* 1985;131(6):1511-21.
<https://doi.org/10.1099/00221287-131-6-1511>
78. Pramoongjago P, Kaneko M, Kinoshita T, et al. Role of TraT protein, an anticomplementary protein produced in *Escherichia coli* by R100 factor, in serum resistance. *J Immunol.* 1992;148(3):827-36.
79. Agüero ME, Aron L, DeLuca AG, Timmis KN, Cabello FC. A plasmid-encoded outer membrane protein, TraT, enhances resistance of *Escherichia coli* to phagocytosis. *Infect Immun.* 1984;46(3):740-6.
<https://doi.org/10.1128/iai.46.3.740-746.1984>
80. Khalid S, Bond PJ, Carpenter T, Sansom MS. OmpA: gating and dynamics via molecular dynamics simulations. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1778(9):1871-80.
<https://doi.org/10.1016/j.bbame.2007.05.024>
81. Krishnan S, Prasadarao NV. Outer membrane protein A and OprF: versatile roles in Gram-negative bacterial infections. *FEMS J.* 2012;279(6):919-31.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08482.x>
82. Smith SG, Mahon V, Lambert MA, Fagan RP. A molecular Swiss army knife: OmpA structure, function and expression. *FEMS Microbiol Lett.* 2007;273(1):1-11.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.00778.x>
83. Weiser JN, Gotschlich EC. Outer membrane protein A (OmpA) contributes to serum resistance and pathogenicity of *Escherichia coli* K-1. *Infect Immun.* 1991;59(7):2252-8.
<https://doi.org/10.1128/iai.59.7.2252-2258.1991>
84. Meier C, Oelschlaeger TA, Merkert H, Korhonen TK, Hacker J. Ability of *Escherichia coli* isolates that cause meningitis in newborns to invade epithelial and endothelial cells. *Infect Immun.* 1996;64(7):2391-9.
<https://doi.org/10.1128/iai.64.7.2391-2399.1996>
85. Prasadarao NV, Wass CA, Weiser JN, Stins MF, Huang SH, Kim KS. Outer membrane protein A of *Escherichia coli* contributes to invasion of brain microvascular endothelial cells. *Infect Immun.* 1996;64(1):146-53.
<https://doi.org/10.1128/iai.64.1.146-153.1996>
86. Prasadarao NV, Blom AM, Villoutreix BO, Linsangan LC. A novel interaction of outer membrane protein A with C4b binding protein mediates serum resistance of *Escherichia coli* K1. *J Immunol.* 2002;169(11):6352-60.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.11.6352>
87. Sukumaran SK, Shimada H, Prasadarao NV. Entry and intracellular replication of *Escherichia coli* K1 in macrophages require expression of outer membrane protein A. *Infect Immun.* 2003;71(10):5951-61.
<https://doi.org/10.1128/IAI.71.10.5951-5961.2003>
88. Selvaraj SK, Prasadarao NV. *Escherichia coli* K1 inhibits proinflammatory cytokine induction in monocytes by preventing NF-kappaB activation. *J Leukoc Biol.* 2005;78(2):544-54.
<https://doi.org/10.1189/jlb.0904516>
89. Willis LM, Whitfield C. Structure, biosynthesis, and function of bacterial capsular polysaccharides synthesized by ABC transporter-dependent pathways. *Carbohydr Res.* 2013;378:35-44.
<https://doi.org/10.1016/j.carres.2013.05.007>

90. Whitfield C. Biosynthesis and assembly of capsular polysaccharides in *Escherichia coli*. *Annu Rev Biochem.* 2006;75:39-68.
<https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.103004.142545>
91. Leying H, Suerbaum S, Kroll HP, Stahl D, Opferkuch W. The capsular polysaccharide is a major determinant of serum resistance in K-1-positive blood culture isolates of *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 1990;58(1):222-7.
<https://doi.org/10.1128/iai.58.1.222-227.1990>
92. Buckles EL, Wang X, Lane MC, et al. Role of the K2 capsule in *Escherichia coli* urinary tract infection and serum resistance. *J Infect Dis.* 2009;199(11):1689-97.
<https://doi.org/10.1086/598524>
93. Horwitz MA, Silverstein SC. Influence of the *Escherichia coli* capsule on complement fixation and on phagocytosis and killing by human phagocytes. *J Clin Invest.* 1980;65(1):82-94.
<https://doi.org/10.1172/JCI109663>
94. Robbins JB, McCracken GH Jr, Gotschlich EC, Orskov F, Orskov I, Hanson LA. *Escherichia coli* K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *N Engl J Med.* 1974;290(22):1216-20.
<https://doi.org/10.1056/NEJM197405302902202>
95. Kim KS, Itabashi H, Gemski P, Sadoff J, Warren RL, Cross AS. The K1 capsule is the critical determinant in the development of *Escherichia coli* meningitis in the rat. *J Clin Invest.* 1992;90(3):897-905.
<https://doi.org/10.1172/JCI115965>
96. Vermeulen C, Cross A, Byrne WR, Zollinger W. Quantitative relationship between capsular content and killing of K1-encapsulated *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 1988;56(10):2723-30.
<https://doi.org/10.1128/iai.56.10.2723-2730.1988>
97. Tapader R, Basu S, Pal A. Secreted proteases: A new insight in the pathogenesis of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Int J Med Microbiol.* 2019;309(3-4):159-168.
<https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2019.03.002>
98. Henderson IR, Nataro JP. Virulence functions of autotransporter proteins. *Infect Immun.* 2001;69(3):1231-43.
<https://doi.org/10.1128/IAI.69.3.1231-1243.2001>
99. Pokharel P, Habouria H, Bessaiah H, Dozois CM. Serine protease autotransporters of the Enterobacteriaceae (SPATEs): Out and about and chopping it up. *Microorganisms.* 2019;7(12):594.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms7120594>
100. Guyer DM, Henderson IR, Nataro JP, Mobley HL. Identification of sat, an autotransporter toxin produced by uropathogenic *Escherichia coli*. *Mol Microbiol.* 2000;38(1):53-66.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.02110.x>
101. Restieri C, Garriss G, Locas MC, Dozois CM. Autotransporter-encoding sequences are phylogenetically distributed among *Escherichia coli* clinical isolates and reference strains. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(5):1553-62.
<https://doi.org/10.1128/AEM.01542-06>
102. Saraylu J, Fallah-Mehrabadi J, Imani-Fooladi AA, Sabbaghi A, Molla-Aghamirzaei H, Hasankhani M. Prevalence and evaluation of toxin genes among uropathogenic *Escherichia coli* clinical isolates by duplex PCR. *J Med Bacteriol.* 2015;1(1-2):17-22.
103. Guyer DM, Radulovic S, Jones FE, Mobley HL. Sat, the secreted autotransporter toxin of uropathogenic *Escherichia coli*, is a vacuolating cytotoxin for bladder and kidney epithelial cells. *Infect Immun.* 2002;70(8):4539-46.
<https://doi.org/10.1128/IAI.70.8.4539-4546.2002>
104. Parreira VR, Gyles CL. A novel pathogenicity island integrated adjacent to the thrW tRNA gene of avian pathogenic *Escherichia coli* encodes a vacuolating autotransporter toxin. *Infect Immun.* 2003;71(9):5087-96.
<https://doi.org/10.1128/IAI.71.9.5087-5096.2003>
105. Parham NJ, Pollard SJ, Desvaux M, et al. Distribution of the serine protease autotransporters of the Enterobacteriaceae among extraintestinal clinical isolates of *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 2005;43(8):4076-82.
<https://doi.org/10.1128/JCM.43.8.4076-4082.2005>
106. Nichols KB, Totsika M, Moriel DG, et al. Molecular characterization of the vacuolating autotransporter toxin in uropathogenic *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 2016;198(10):1487-98.
<https://doi.org/10.1128/JB.00791-15>
107. Parham NJ, Srinivasan U, Desvaux M, Foxman B, Marrs CF, Henderson IR. PicU, a second serine protease autotransporter of uropathogenic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett.* 2004;230(1):73-83.
[https://doi.org/10.1016/S0378-1097\(03\)00862-0](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(03)00862-0)
108. Zhang R, Zhang C, Zhao Q, Li D. Spectrin: structure, function and disease. *Sci China Life Sci.* 2013;56(12):1076-85.
<https://doi.org/10.1007/s11427-013-4575-0>
109. Ristow LC, Welch RA. Hemolysin of uropathogenic *Escherichia coli*: A cloak or a dagger? *Biochim Biophys Acta.* 2016;1858(3):538-45.
<https://doi.org/10.1016/j.bbame.2015.08.015>
110. Dhakal BK, Mulvey MA. The UPEC pore-forming toxin α -hemolysin triggers proteolysis of host proteins to disrupt cell adhesion, inflammatory, and survival pathways. *Cell Host Microbe.* 2012;11(1):58-69.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.12.003>

111. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of uropathogenic *Escherichia coli* virulence factors in development of urinary tract infection and kidney damage. *Int J Nephrol*. 2012;2012:681473. <https://doi.org/10.1155/2012/681473>
112. Boquet P. The cytotoxic necrotizing factor 1 (CNF1) from *Escherichia coli*. *Toxicon*. 2001;39(11):1673-80. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(01\)00154-4](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(01)00154-4)
113. Omerovic M, Müştak HK, Kaya İB. *Escherichia coli* patotiplerinin virülens faktörleri. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg*. 2017;28(1):1-6.
114. Andreu A, Stapleton AE, Fennell C, et al. Urovirulence determinants in *Escherichia coli* strains causing prostatitis. *J Infect Dis*. 1997;176(2):464-9. <https://doi.org/10.1086/514065>
115. Verderosa AD, Totsika M, Fairfull-Smith KE. Bacterial biofilm eradication agents: A current review. *Front Chem*. 2019;7:824. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00824>
116. Vestby LK, Grønseth T, Simm R, Nesse LL. Bacterial biofilm and its role in the pathogenesis of disease. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(2):59. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020059>
117. Katongole P, Nalubega F, Florence NC, Asimwe B, Andia I. Biofilm formation, antimicrobial susceptibility and virulence genes of Uropathogenic *Escherichia coli* isolated from clinical isolates in Uganda. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):453. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05186-1>
118. Wijetunge DS, Gongati S, DebRoy C, et al. Characterizing the pathotype of neonatal meningitis causing *Escherichia coli* (NMEC). *BMC Microbiol*. 2015;15:211. <https://doi.org/10.1186/s12866-015-0547-9>