



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA**

LAIORAYNE ARAÚJO DE LIMA

**SEQUENCIAMENTO, MONTAGEM E ANOTAÇÃO DO GENOMA DE UMA
CEPA *Salmonella* DERBY ST13 ORIGINADA DE AVICULTURA DE
POSTURA NO BRASIL**

**AREIA
2022**

LAIORAYNE ARAÚJO DE LIMA

**SEQUENCIAMENTO, MONTAGEM E ANOTAÇÃO DO GENOMA DE UMA
CEPA *Salmonella* DERBY ST13 ORIGINADA DE AVICULTURA DE
POSTURA NO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao colegiado do curso de
Zootecnia da Universidade Federal da
Paraíba, como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Zootecnia.

Orientador: Prof. Dr. Celso José Bruno
de Oliveira.

**AREIA
2022**

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

L732s Lima, Laiorayne Araujo de.

Sequenciamento, montagem e anotação do genoma de uma cepa Salmonella Derby ST13 originada de avicultura de postura no Brasil / Laiorayne Araujo de Lima. - Areia:UFPB/CCA, 2022.

45 f. : il.

Orientação: Celso José Bruno de Oliveira.
TCC (Graduação) - UFPB/CCA.

1. Zootecnia. 2. Salmonelose. 3. Indústria avícola. 4. Sequenciamento de genoma. 5. Análises de bioinformática. I. Oliveira, Celso José Bruno de. II. Título.

UFPB/CCA-AREIA

CDU 636.09(02)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
COORDENAÇÃO DE ZOOTECNIA
CAMPUS II – AREIA - PB**

DEFESA DO TRABALHO DE GRADUAÇÃO

Aprovada em 20/06/2022.

**“SEQUENCIAMENTO, MONTAGEM E ANOTAÇÃO DO GENOMA DE UMA
CEPA *Salmonella* DERBY ST13 ORIGINADA DE AVICULTURA DE
POSTURA NO BRASIL”**

Autor: Laiorayne Araújo de Lima

Banca Examinadora:

Prof.^a. Dr.^a. Celso José Bruno de Oliveira.
Orientador(a) – UFPB

Dra. Elma Lima Leite
Examinadora – UFPB

Dr. Gustavo Felipe Correia Sales
Examinador – UFPB

Dedico à minha mãe, Analice, pela
garra, força e inspiração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me permitiu viver e proporcionou incontáveis lições. Foi através que conheci tantas pessoas que hoje são infinitamente importantes na minha vida.

À minha mãe, que com tanta garra e determinação sempre me sustentou em seus braços e não permitiu que eu me sentisse sozinha e desamparada em, absolutamente, nenhum momento da minha vida. Seu amor incondicional me inspirou a ser decidida e forte. Obrigado por desejar e comemorar cada passo do meu crescimento pessoal. A senhora sempre será meu verdadeiro amor.

À Mamãe Eliete, minha avó, e Mãe Hozana, minha bisavó (*in memorian*), as grandes mulheres da minha vida. Junto com minha mãe, elas construíram grande parte do que sou. Foi por causa delas, também, que nunca me faltou sustento, força e amor. Os momentos mais turbulentos se tornaram mais brandos na presença de vocês.

À todas as demais mulheres da minha família, em especial à minha vó Denise, às minhas madrinhas Sheila e Toinha, às minhas tias Dielly, Diana, Carminha e Deise (*in memorian*), e a Dione (que mesmo em pouco tempo se tornou tão importante), que sempre foram o alicerce para tudo. Cada uma, mesmo em silêncio, me ensinaram como sobreviver. Foi preciso um pouco de cada uma delas para que eu pudesse chegar até aqui.

A Ilderlan (*in memorian*), por ser tantas coisas pra mim. A sua passagem pela terra fez toda a diferença na minha vida. Você foi meu tio, irmão, amigo e parceiro de aventuras. Minha infância foi tão mais leve e feliz com a sua presença. Você me ensinou tanto e por tanto tempo que só tenho a agradecer por tudo que sempre foi pra mim. Sempre terei saudades do seu sorriso, São Shinnider de Camboinha.

Ao meu avô Valdemar, aos meus tios Charles e André, e ao meu primo Diogenes, por tanto carinho e dedicação. Não há melhores homens no mundo do que vocês. Eu sou eternamente grata por serem tão presentes na minha vida. Eu não seria tanto sem vocês.

Ao meu pai, pelas vezes que auxiliou. Sou grata pelas vezes, que sorrindo, deu seu jeito para tornar situações mais leves para mim.

À Nathan, por tanto carinho. Por você, diversas vezes pensei em como agiria em determinadas situações, já que tenho o papel de dar exemplo como irmã mais velha. Você foi minha risada e preocupação por incontáveis vezes. Sua chegada ao mundo me fez muito feliz.

Ao meu namorado, que além de me proporcionar amor, caminhou comigo em momentos que achei que não conseguiria superar. Sua companhia sempre me proporcionou muita confiança e tranquilidade. Além disso, você se tornou minha melhor inspiração no mundo acadêmico. As suas provocações científicas me tornaram ainda mais dedicada a pesquisa.

À Gean, que passou por tantas fases ao meu lado. A parceria e amizade que sempre tivemos me fez crescer tanto em tantos os sentidos. Por me ajudar em grande parte das tantas mudanças na cidade de Areia. Você sempre terá um lugar muito especial.

À Nádyra e Mikaella, pela amizade e incentivo. Graças a vocês eu embarquei no mundo da pesquisa, onde sou tão feliz hoje. Foi com vocês que tive grandes experiências pela primeira vez, como voar de avião e conhecer novos estados. Eu sempre vou guardar esses momentos no meu coração.

Aos meus amigos Gabriel, Ivis, Geovânia e Gabrielle, que mesmo distantes de mim nunca se fizeram ausentes. Vocês não sabem o quanto eu sou feliz por terem vocês na minha vida. Nossa amizade me sustentou por diversas vezes.

Ao professor Celso, por todas as oportunidades que me proporcionou. Suas reuniões, conversas, aulas, orientações e principalmente os puxões de orelha, definitivamente, me tornou uma aluna e profissional melhor. Por isso agradeço toda a paciência de me guiar até aqui e confiança no meu trabalho. Tenho certeza que eu não teria um orientador melhor.

A todos os professores do curso de zootecnia, por ter me proporcionado tanto conhecimento. Vocês serão meus maiores exemplos de profissionais. Sou grata por todo aprendizado a mim proporcionado, dentro e fora da sala de aula.

Aos meus colegas de turma, por todo o companheirismo. Cursar zootecnia nunca teria sido tão gratificante sem vocês. Agradeço especialmente a Mirta, que foi minha melhor amiga e dupla de trabalho, seremos sempre Cris e Greg uma da outra. À Matheus, Milena e Layla, por deixar a graduação mais leve,

além do apoio nos estudos, vocês foram minha maior fonte de risadas. À Alyne e Giovana, por toda a parceria nesse fim de curso, vocês fizeram toda a diferença.

Aos meus colegas de trabalho do Laboratório de Avaliação de Produtos de Origem Animal (LAPOA), por todos os dias que passamos juntos. Especialmente à Letícia, Almy, Nathan, Alline e Willyane e Gustavo, por acreditarem na profissional que sou, muitas vezes mais que eu mesma, e por me apoiarem. Eu nunca achei que me encaixasse tanto em um lugar antes de achar vocês. E também a Elma, por me introduzir na biologia molecular.

Aos funcionários do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal da Paraíba, por contribuírem com o meu aprendizado. Especialmente Leandro, Tainha, Davi, Juliana e Berg, que foram essenciais para as atividades que desenvolvi na universidade. Sem vocês o trabalho não teria sido tão leve e interessante.

Por fim, a todos, que mesmo não sendo citados aqui, contribuíram com a minha graduação, acreditaram no meu potencial e torceram pelo meu sucesso. Eu tenho muita sorte por ter traçado esse caminho junto com pessoas tão singulares. Obrigada.

RESUMO

Salmonella Derby é uma bactéria causadora de salmonelose não-tifóide em seres humanos e animais. Essa bactéria tem os suínos como seu principal reservatório, podendo também ser encontrada em aves. A caracterização genômica das diferentes cepas de *Salmonella* amplia a capacidade de compreensão das fontes e vias de contaminação nos sistemas de produção, permitindo a implementação de medidas de controle apropriadas. O presente estudo objetivou caracterizar o genoma de *Salmonella* Derby cepa SD115 originada de avicultura de postura no Brasil. Foi realizado sequenciamento do genoma completo em plataforma Illumina MiSeq. A montagem do genoma foi realizada através do programa Unicycler versão 1.0, e sua anotação realizada através do servidor *PathoSystems Resource Integration Center* (PATRIC). A tipagem de sequência multilocus foi determinada pelo software MLST 2.0. Genes de resistência antimicrobiana e fatores de virulência foram identificados através dos bancos de dados *Comprehensive Antibiotic Resistance Database* (CARD) e *Virulence Factor of Pathogenic Bacteria Database* (VFDB). A presença de plasmídeos foi avaliada utilizando-se PlasmidFinder. A cepa *S. Derby* SD115 foi identificada como sequence type 13 e seu genoma apresentou tamanho total de 4.787.671 pb, com conteúdo C+G de 52,04%. Foram identificados 4.820 sequências codificantes (CDSs), das quais 650 foram associadas a proteínas hipotéticas. Foram identificados 99 fatores de virulência e 49 genes de resistência antimicrobiana, contra oito diferentes classes de antibióticos. Os resultados do presente trabalho poderão ser utilizados para subsidiar investigações epidemiológicas e evolutivas de *S. Derby*.

Palavras-Chave: salmonelose; indústria avícola; sequenciamento de genoma completo; illumina miseq; análises de bioinformática.

ABSTRACT

The bacteria *Salmonella* Derby can cause non-typhoid salmonellosis in humans and animals. Swine are their main reservoirs but they can also be found in birds. The genomic characterization of different strains of *Salmonella* serovars is important to understand the contamination sources and transmission routes in animal production systems, allowing the implementation of appropriate control measures. The present study aimed to characterize the genome of *Salmonella* Derby strain SD115 originated from laying poultry in Brazil. Whole genome sequencing (WGS) was performed on the Illumina MiSeq platform. Genome assembly and annotation were performed by means of the Unicycler version 1.0 program. PathoSystems Resource Integration Center (PATRIC) server, respectively Multilocus sequence typing was determined by the MLST 2.0 software. Antimicrobial resistance genes and virulence factors were identified by Comprehensive Antibiotic Resistance Database (CARD) and Virulence Factor of Pathogenic Bacteria Database (VFDB), respectively. The presence of plasmids was investigated by PlasmidFinder. The *S. Derby* strain SD1112.04 was identified as sequence type 13 (ST13) and its genome had a total size of 4,787,671 pb, with 52.04% C+G contents and 4,820 coding sequences (CDSs), from which 650 were associated with hypothetical proteins. We identified 99 virulence factors and 49 antimicrobial resistance genes against eight different classes of antibiotics. The results of the present study can be used to support epidemiological and evolutionary research on *S. Derby*.

Keywords: salmonellosis; poultry industry; whole genome sequencing; illumina miseq; bioinformatics analyses.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	11
2.1	Objetivo Geral	11
2.2	Objetivos Específicos	11
3	REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1	Produção Animal e Segurança Alimentar	11
3.2	<i>Salmonella</i> spp.	12
3.2.1	Adaptação ao Hospedeiro	13
3.2.2	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> Sorotipo Derby	14
3.2.3	Resistência Antimicrobiana	15
3.3	<i>Salmonella</i> na Cadeia de Produção da Avicultura de Postura..	16
3.4	Salmonelose em Humanos	17
3.5	Análises <i>in silico</i> Utilizando a Bioinformática	18
3.5.1	Sequenciamento de Genomas	18
3.5.2	Montagem de Genomas Bacterianos	19
3.5.3	Sequenciamento de Genomas Bacterianos	20
4	METODOLOGIA	21
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	22
6	CONCLUSÕES	26
7	REFERÊNCIAS	26
	APÊNDICE A - LISTA DE GENES DE VIRULÊNCIA IDENTIFICADOS NO GENOMA DA S. DERBY SD115	37
	APÊNDICE B - LISTA DE GENES DE RESISTÊNCIA IDENTIFICADOS NO GENOMA DA S. DERBY SD115	43

1 INTRODUÇÃO

As bactérias do gênero *Salmonella* são Gram-negativas (Popoff et al., 2004) e ubíquas, sendo encontradas no trato gastrointestinal de diversos hospedeiros (ANDINO; HANNING, 2015). O gênero possui cerca de 2.659 sorotipo diferentes sototipos, dos quais 1.547 pertencem à espécie *Salmonella enterica*, sendo que 99% desses sorotipos podem causar infecções em animais e humanos (ISSENHUTH-JEANJEAN et al., 2014).

Salmonella enterica subsp. *enterica* sorotipo Derby (S. Derby) é um causador de salmonelose não-tifóide pouco notificado (EFSA, 2021) e tem os suínos como seu principal reservatório (LEATI et al., 2021), podendo também ser encontrada em aves (GARCÍA et al., 2011; HAQUE et al., 2021; SALAZAR et al., 2019; SULTANA et al., 2021).

Com a crescente preocupação relacionada à segurança alimentar, incluindo as repercussões no comércio de alimentos, a agroindústria tem procurado avançar nas questões associadas à inocuidade de seus produtos (CARDOSO; TESSARI, 2008). Na indústria avícola, a contaminação dos produtos avícolas por *Salmonella* é frequente (MUNIZ, 2012) e representa grande preocupação para o setor.

A redução e o controle de *Salmonella* na cadeia de produção de aves depende de ferramentas que auxiliem na compreensão dos fatores associados à presença e disseminação dessas bactérias nos diversos setores de produção, das granjas até o consumidor final. Nesse sentido, investigações envolvendo a tipificação das cepas representam a principal abordagem para a compreensão de fontes e vias de contaminação das aves por *Salmonella*, além de serem ferramentas bastante úteis nas investigações de surtos de salmonelose, nas quais busca-se rastrear a fonte da infecção.

O sequenciamento do genoma completo ou *whole genome sequencing* (WGS) é um método emergente de elevado poder discriminatório, constituindo ferramenta importante para esses estudos (ALLARD et al., 2016). Para o sorotipo S. Derby, no entanto, existem ainda poucos genomas reportados, de origem asiática, europeia e norte-americana (GONZÁLEZ-SANTAMARINA et al., 2021). O presente estudo objetivou caracterizar e disponibilizar o genoma de S.

Derby originada de avicultura de postura no Brasil, contribuindo para a ampliação do banco de dados global e subsidiar estudos evolutivos e epidemiológicos deste sorotipo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Caracterizar o genoma de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sorotipo Derby cepa SD115 originada de avicultura de postura no Brasil.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar o sequenciamento do genoma completo de *Salmonella* Derby através de sequenciamento de alto desempenho em plataforma Illumina Miseq;
- Realizar a montagem do genoma a partir dos dados brutos do sequenciamento;
- Realizar a anotação do genoma utilizando ferramentas de bioinformática e identificar fatores de virulência e genes de resistência;

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Produção Animal e Segurança Alimentar

O envolvimento de governos e indústrias na produção de alimentos contribuiu para a segurança do consumo de alimentos de origem animal e vegetal. A qualidade e segurança dos alimentos tornaram-se essenciais ao diminuir reações negativas de consumidores e organizações nas crises do setor de alimentos de origem animal (CARDOSO; TESSARI, 2008).

O significado do termo “segurança alimentar” está ligado aos aspectos de inocuidade dos alimentos, principalmente em relação aos perigos microbiológicos (WU; RODRICKS, 2020). Microrganismos patogênicos podem

contaminar os alimentos em diversos pontos durante a produção, processamento, armazenamento, transporte e preparação final para consumo (VIPHAM *et al.*, 2020). Portanto, a atividade agropecuária está diretamente associada à segurança dos alimentos de origem animal. Os pilares de higiene e sanidade, quando bem aplicados, têm função de aumento da produção e garantia de segurança, prezando pela saúde do animal em si e evitando contaminação do produto final (VIPHAM *et al.*, 2020).

Alimentos como carne, ovos, leite e seus derivados representam importantes componentes da dieta da população, além de sua importância estratégica para a economia do Brasil, um grande produtor e exportador de proteína animal (ABIEC, 2021). Esses alimentos são responsáveis por grande parte da propagação de patógenos ao homem, causando as doenças transmitidas por alimentos (DTAs) (MCELWAIN; THUMBI, 2017).

Um dos principais desafios no âmbito da segurança alimentar é a prevenção da contaminação, mediante a aplicação de métodos de diagnóstico *ante-mortem* e o desenvolvimento de insumos e processos voltados à prevenção, vigilância, controle e tratamento de enfermidades causadas por agentes zoonóticos (SOARES; ROSINHA, 2019).

O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (2020) estima que 48 milhões de pessoas adoecem, 128.000 pessoas são hospitalizadas e 3000 pessoas morrem em razão de doenças transmitidas por alimentos, a cada ano. Dentre os principais microrganismos causadores dessas doenças estão o Norovirus, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Campylobacter* e *Salmonella*. A *Salmonella* não-tifóide é uma das causas mais comuns de doenças bacterianas transmitidas por alimentos, estimando-se causar cerca de 93,8 milhões de casos anuais de gastroenterite e 155 mil mortes por ano no mundo (MAJOWICZ *et al.*, 2010).

3.2 *Salmonella* spp.

O gênero *Salmonella* spp. pertence à família *Enterobacteriaceae* e compreende bacilos Gram-negativos, não produtores de esporos, anaeróbios facultativos e produtores de gás através da fermentação de glicose, exceto para o sorotipo Typhi (POPOFF; BOCKEMÜHL; GHEESLING, 2004). De acordo com

o esquema de classificação de White-Kauffmann (POPOFF; BOCKEMÜHL; GHEESLING, 2004), esse gênero é composto por duas espécies: *Salmonella bongori* e *Salmonella enterica*. Este último compreende seis subespécies diferentes, *S. enterica* subsp. *enterica*, *S. enterica* subsp. *salamae*, *S. enterica* subsp. *arizonae*, *S. enterica* subsp. *diarizonae*, *S. enterica* subsp. *houtenae* e *S. enterica* subsp. *indica*, com aproximadamente 2.659 sorotipos. *S. enterica* subsp. *enterica* compreende aproximadamente 1.547 sorotipos; destes, 99% podem causar infecções em animais e humanos (ISSENHUTH-JEANJEAN *et al.*, 2014) (Issenhuth-Jeanjean *et al.*, 2014). O gênero *Salmonella* spp. pode ser encontrado em diferentes habitats, principalmente no trato gastrointestinal de animais, como gado, aves, répteis e humanos (ANDINO; HANNING, 2015; HANNING; NUTT; RICKE, 2009; LIU, Huanli; WHITEHOUSE; LI, 2018; RUBY *et al.*, 2012).

3.2.1 Adaptação ao Hospedeiro

Salmonella é considerada um “patógeno universal” porque é isolada de uma ampla variedade de organismos. A adaptação de sorotipos a determinados hospedeiros, ou especificidade sorotipo-hospedeiro de *Salmonella* spp. refere-se às diferentes frequências de um determinado sorotipo em relação ao um determinado hospedeiro e manifestação clínica (EVANGELOPOULOU *et al.*, 2013; WALLIS; MASKELL, 2009). Nesse sentido, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* tem sido tradicionalmente classificada em dois grandes grupos: sorotipos não tifóide e sorotipos tifóides (HENDRIKSEN *et al.*, 2011) (Hendriksen *et al.*, 2011). O primeiro grupo, também conhecido como generalistas ou irrestritos, inclui a grande maioria dos sorotipos, ou seja, *Salmonella* Typhimurium (*S. Typhimurium*), *S. Enteritidis*, *S. Agona*, *S. Infantis* e *S. Saintpaul*, que podem infectar uma variedade de espécies hospedeiras, como humanos, pássaros, gado, porcos e roedores (GAL-MOR; BOYLE; GRASSL, 2014). Por causa dessa ubiquidade, são altamente significativos na saúde pública pela capacidade de causar infecções em humanos, geralmente associadas ao consumo de alimentos contaminados (GAL-MOR; BOYLE; GRASSL, 2014). Existem outros sorotipos adaptados ao hospedeiro (isto é, *S. Dublin* em bovinos, *S. Choleraesuis* em porcos, *S. Gallinarum*-*Pullorum* em pássaros, *S. Abortusequi* em cavalos) que exibem fenótipos de infecção invasiva

e podem ocasionalmente causar infecções graves em humanos, camundongos e galinhas (CHIU; SU; CHU, 2004; FANG; FIERER, 1991; SINGH, 2013). Por outro lado, sorotipos tifóides (*S. Typhi*, *S. Paratyphi A*, *C*) são restritos a humanos (GAL-MOR; BOYLE; GRASSL, 2014). Portanto, a classificação de *Salmonella enterica* em sorotipos irrestritos, adaptados ao hospedeiro e restritos ao hospedeiro parece ser mais conveniente, pois reflete a dinâmica complexa de ocorrência e adaptação do hospedeiro entre os vários sorotipos (SINGH, 2013).

A adaptação ao hospedeiro é um fenômeno evolutivo complexo e dinâmico em *S. enterica*. Os mecanismos de transferência horizontal de genes foram cruciais para a especiação de *Salmonella* em seus ancestrais. Dados da literatura indicam que essa bactéria divergiu de *Escherichia coli* (BÄUMLER *et al.*, 1998; RETCHLESS; LAWRENCE, 2010; UZZAU *et al.*, 2000). Os eventos de evolução divergentes incluem três fases principais. O primeiro refere-se à aquisição do determinante patogênico SPI-1 (*Salmonella Pathogenicity Island-1*) por meio da transferência horizontal de genes (COLLAZO; GALÁN, 1997). Este elemento está presente em todos os sorotipos de *Salmonella*, mas ausente em *E. coli* e outras bactérias Gram-negativas. A segunda fase foi marcada pelo surgimento de duas espécies diferentes, *S. enterica* e *S. bongori*, pois *S. enterica* adquiriu o determinante patogênico SPI-2 (*Salmonella Pathogenicity island-2*) (HÄNISCH *et al.*, 2010). A terceira fase foi caracterizada pelo surgimento da subespécie *Salmonella enterica* subsp. *enterica*, que se correlaciona com a adaptação do hospedeiro. Enquanto essa subespécie é adaptada a vertebrados de sangue quente, *S. bongori* é principalmente adaptada a vertebrados de sangue frio. Eventos evolutivos de adaptação do hospedeiro continuam a ocorrer e podem ser observados em certos sorotipos irrestritos, como *S. Typhimurium*. (BÄUMLER *et al.*, 1998; RETCHLESS; LAWRENCE, 2010; UZZAU *et al.*, 2000).

3.2.2 *Salmonella enterica* Subsp. *enterica* Sorotipo Derby

O sorotipo causador de salmonelose não-tifóide é pouco notificado, porém, ainda é classificado como um dos sorotipos mais isolados em humanos em diversos países (EFSA, 2021). *Salmonella* Derby tem menor potencial de virulência do que outros sorotipos clínicos (DIEMERT; YAN, 2020), sendo um dos principais causadores de infecção assintomática (XU *et al.*, 2021). Também

é possível afirmar que a infecção por *S. Derby* afeta a composição da microbiota intestinal (YUAN *et al.*, 2022).

Esse sorotipo é um dos mais frequentemente isolados em alimentos (GUERRERO *et al.*, 2022), principalmente de origem suínica e avícola. Dentre os sorotipos encontrados em suínos, a *S. Derby* é um dos mais frequentemente isolados (AUNG *et al.*, 2020; BONARDI *et al.*, 2013; CEVALLOS-ALMEIDA *et al.*, 2019; COTA *et al.*, 2019; EFSA, 2021), sendo essa espécie o maior reservatório do sorotipo (LEATI *et al.*, 2021) e a maior fonte da bactéria para seres humanos, através do consumo de carne de porco contaminada (EFSA, 2021; MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE L'ALIMENTATION, 2021). As aves representam outro importante reservatório deste sorotipo (EFSA, 2021; MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE L'ALIMENTATION, 2021), sendo bastante frequente o isolamento desse sorotipo dos produtos de origem avícola (GARCÍA *et al.*, 2011; HAQUE *et al.*, 2021; SALAZAR *et al.*, 2019; SULTANA *et al.*, 2021). Na União Europeia, os perus são a segunda espécie mais frequentemente identificada como fonte de infecção por *S. Derby* em humanos (EFSA, 2021).

Em relação a sua patogenicidade, a infecção produzida por *S. Derby* parece ser menos grave do que a produzida por *S. Typhimurium* (MATIASOVIC *et al.*, 2014) e *S. 4,[5],12:i:* (NABERHAUS *et al.*, 2020). Entre 2013 e 2018, esse sorotipo ficou entre a quarta e a quinta causa de surtos de *Salmonella* em humanos na Alemanha. Ademais, é o sorotipo mais comum isolado de bebês e crianças na China, o maior produtor e consumidor de carne suína do mundo (ROTH, GREGORY *et al.*, 2018). Nos Estados Unidos, esse sorotipo está entre os dez sorotipos mais frequentemente isolados de humanos (HAUSER *et al.*, 2011).

3.2.3 Resistência Antimicrobiana

Os antimicrobianos têm a capacidade de inibir o crescimento ou até mesmo destruir microrganismos (SILVA, 2003). O efeito de cada antibiótico é determinado pelo seu mecanismo de ação. Dentre esses mecanismos estão a inibição de duplicação cromossômica ou transcrição, alterações na permeabilidade da membrana citoplasmática, interferência na replicação dos cromossomos e interferência na síntese proteica (GUIMARÃES; DA SILVA MOMESSO; PUPO, 2010).

A utilização indiscriminada de antibióticos contribui para o surgimento e disseminação de bactérias resistentes, tornando-se um grande problema de saúde pública. A resistência é a consequência de um mecanismo de adaptação para a sobrevivência da espécie (CHRISTAKI; MARCOU; TOFARIDES, 2020).

A bactéria pode expressar mecanismos de defesa ao antimicrobiano de duas formas: intrínseca ou adquirida. Na resistência intrínseca ocorre quando o microrganismo tem algum gene constitutivo que combate a ação do antibiótico no seu organismo, tendo em vista que esse gene pode ou não ser ativo pela exposição da bactéria à droga. Além disso, a resistência também é intrínseca quando não há um sítio de ligação para o antibiótico em exposição. Por outro lado, a resistência adquirida está associada à aquisição de material genético de outro organismo, pelos mecanismos de conjugação, transdução e transformação, que tenha como resultado a transferência horizontal de genes de resistência a determinado antibiótico ou classe de antibiótico (CULYBA; MO; KOHLI, 2015).

Há preocupação crescente na avicultura quanto ao uso de antimicrobianos. Os antimicrobianos podem ser utilizados na forma de melhoradores de desempenho (promotores de crescimento, tratamento terapêutico e tratamento profilático (e metafilático). O surgimento e disseminação dos genes de resistência estão associados à pressão de seleção em um determinado ambiente (APATA, 2012). Portanto, o uso abusivo ou massivo de antibióticos pode contribuir para o aumento da resistência antimicrobiana em bactérias (APATA, 2012). Há, portanto, grande preocupação em relação ao papel dos alimentos de origem animal como veículos de transmissão de agentes resistentes (MENDES *et al.*, 2013).

3.3 Salmonella na Cadeia de Produção da Avicultura de Postura

A *Salmonella* é um microrganismo que está constantemente presente na cadeia de produção das aves domésticas (MUNIZ, 2012). Esses animais são hospedeiros naturais dos sorotipos Gallinarum-Pullorum (CARDOSO; TESSARI, 2015). Além disso, também pode ser hospedeira de diversos sorotipos sem apresentação clínica (BAPTISTA *et al.*, 2018).

Quando a produção de ovos ocorre em condições saudáveis não há contaminação do alimento, porém o ovo pode ser contaminado por *Salmonella*

antes mesmo da postura (GANTOIS *et al.*, 2008). Chama-se de transmissão vertical quando o ovo é contaminado em consequência de uma infecção no ovários da galinha, também sendo chamado de transmissão transovariana ou contaminação primária (GANTOIS *et al.*, 2008). Porém, galinhas portadoras de *Salmonella enterica* podem originar ovos livres da bactéria (GANTOIS *et al.*, 2008).

Sabe-se que a *Salmonella* não sobrevive ao tratamento térmico do alimento, como fritura ou cozimento. Os ovos, porém, são frequentemente consumidos cru ou semi cru (GONÇALVES *et al.*, 2016). Recentemente, há aumento da preferência dos consumidores por ovos produzidos em sistemas alternativos de criação, nos quais as galinhas são criadas soltas, sem gaiolas (FANATICO *et al.*, 2008). Esse modelo de produção é ainda mais suscetível à contaminação por *Salmonella* (SANTOS *et al.*, 2011).

3.4 Salmonelose em Humanos

A salmonelose é uma doença transmitida por alimentos, sendo considerada uma das enfermidades relacionadas ao consumo de alimentos de origem animal (CDC, 2020). Seu agente etiológico, *Salmonella enterica*, é capaz de causar desde intoxicação alimentar leve a infecções graves, levando a óbito, principalmente em pessoas imunosuprimidas.

A transmissão da salmonelose ocorre principalmente a partir da ingestão de alimentos que foram contaminados em alguma etapa do seu processamento ou distribuição (NEVES *et al.*, 2016). Ademais, o rumo e o desfecho da doença dependerá da imunidade do hospedeiro e a dose de inoculação da *Salmonella*, dentre diversos outros fatores (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Estima-se que as espécies de *Salmonella* causem 93,8 milhões de casos de gastrinterite em todo o mundo anualmente, levando a 59.100 mortes (MAJOWICZ *et al.*, 2010; ROTH, Lisa *et al.*, 2018). A salmonelose causa um grande número de mortes nos Estados Unidos da América. Foram identificados diversos surtos dentre vários sorotipos ao longo de décadas. São inúmeros os casos de salmonelose nos EUA relacionados ao consumo de alimentos de origem animal (ELFADALY *et al.*, 2018; HARVEY *et al.*, 2017; LAUGHLIN *et al.*, 2019). No Brasil, não há um conjunto de dados sólidos a respeito da taxa anual

de infecções e mortes por salmonelose. Em geral, gastroenterites mais leves não são investigadas ao ponto de ter seu agente etiológico identificado, como visto em diversas pesquisas (KOTTWITZ *et al.*, 2010; RAMOS *et al.*, 2021).

3.5 Análises *in silico* utilizando a Bioinformática

A bioinformática é utilizada para manipular, compreender, visualizar e armazenar informações associadas a macromoléculas biológicas através da aplicação de ferramentas computacionais (BILOTTA; TRADIGO; VELTRI, 2018).

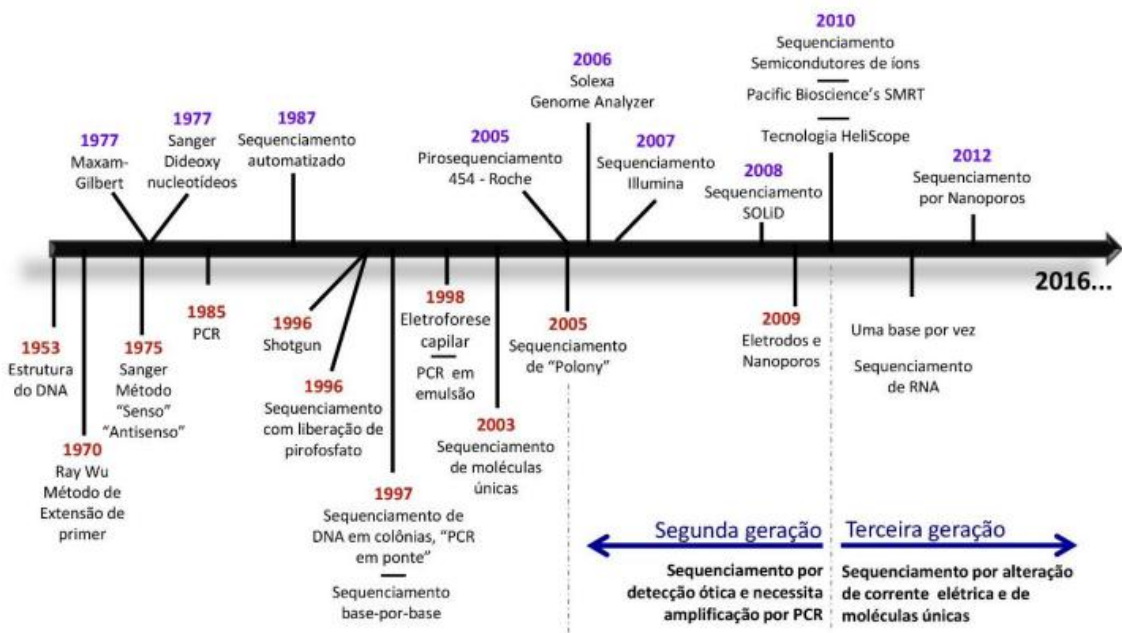
Staats, Morais, Margis (2014) afirmam que a análise *in silico* do genoma constitui uma das mais importantes aplicações da bioinformática, e tem como objetivo desenvolver e utilizar ferramentas para a identificação e caracterização de genes, elementos genéticos móveis e outros elementos presentes em um determinado genoma, assim como comparar e intercorrelacionar diferentes genomas com o intuito de buscar aspectos evolutivos comuns.

3.5.1 Sequenciamento de genomas

O sequenciamento de genomas era, inicialmente, baseado na metodologia de Sanger, utilizando a estratégia denominada sequenciamento *shotgun* (SANGER; COULSON, 1975). Nesse método, fragmentos cujo tamanho geralmente variava de 2.000 a 5.000 pb, eram submetidos ao sequenciamento e as sequências obtidas a partir de cada clone, chamadas de leituras (*reads*), com tamanho médio de 600 a 800 pb, eram submetidos a um processamento para retirada de sequências de baixa qualidade (STAATS; MORAIS; MARGIS, 2014).

Posteriormente, surgiram as metodologias denominadas *next-generation sequencing* – NGS (pirossequenciamento, Illumina, SOLiD, etc), onde também ocorre fragmentação aleatória do DNA genômico, mas geralmente não é preciso a utilização dos passos de clonagem (CHRISTOFF, 2017; STAATS; MORAIS; MARGIS, 2014). Os novos métodos permitem a obtenção de leituras muito mais rápido, em comparação com a metodologia de Sanger, porém, o tamanho das leituras são menores (STAATS; MORAIS; MARGIS, 2014).

Figura 1: Tecnologias de sequenciamento de DNA ao longo dos anos e as principais contribuições de metodologias moleculares para o desenvolvimento dos sequenciadores de DNA.



Fonte: CHRISTOFF, 2017.

O sequenciamento Illumina baseia-se no sequenciamento por síntese e consiste em fragmentar o DNA de interesse através de sonicação, nebulização, ou também por métodos químicos e enzimáticos. Ao final, os nucleotídeos devem possuir um fosfato livre para a ligação dos adaptadores específicos "Illumina", que se hibridizam a pequenos *primers* imobilizados na célula de fluxo que compõe o kit de sequenciamento. Após a formação de *clusters* clonais de sequências pela metodologia de amplificação em ponte, utilizando diversos primers adjacentes aos fragmentos imobilizados na lâmina de sequenciamento, o processo resulta em um fragmento de DNA dupla-fita que é então desnaturado e pode ligar-se novamente a outros primers próximos, também imobilizados, para um novo ciclo de amplificação (CHRISTOFF, 2017).

3.5.2 Montagem de Genomas Bacterianos

O sequenciamento genômico gera uma grande lista de leituras com tamanhos variáveis (entre 50 e 800 pb) que são utilizadas para a montagem de genoma, utilizando de diferentes estratégias, dependendo do método de sequenciamento (CHRISTOFF, 2017; STAATS; MORAIS; MARGIS, 2014).

As montagens podem ser realizadas a partir de um genoma de referência; porém, na sua ausência, é utilizada a montagem *de novo* do genoma (GOETZE; PASSAIA; SPERB-LUDWIG, 2017). Dessa forma, as sequências de leitura são

as obtidas no próprio sequenciamento em estudo, alinhadas umas as outras a partir da procura de sobreposições de regiões de dois fragmentos, incorporadas linearmente no processo de montagem (GOETZE; PASSAIA; SPERB-LUDWIG, 2017).

No caso de sequenciamento de genomas bacterianos, ao final do processo é esperada a obtenção de uma sequência única, que represente toda a sequência nucleotídica do cromossomo (STAATS; MORAIS; MARGIS, 2014). Porém, os plasmídeos podem ser encontrados em diversos micro-organismos, por isso o número de *contigs* dependerá do número de plasmídeos e, em casos com menor frequência, do número de cromossomos presentes naquela bactéria (STAATS; MORAIS; MARGIS, 2014).

A qualidade do genoma é acompanhada por alguns índices, como a cobertura, que reflete a quantidade de leituras associados a um determinado fragmento de DNA (STAATS; MORAIS; MARGIS, 2014). O N50 e N75, outros índices importantes, referem-se a uma medida estatística utilizada para avaliar a qualidade da montagem, tendo em vista que revela o quanto de um genoma é coberto por *contigs* grandes, sendo que um valor de N50 e N75 igual a n significa que 50% e 75% das leituras estão montados em um *contig* de tamanho n ou maior (STAATS; MORAIS; MARGIS, 2014). Outros dois parâmetros são L50 e L75, referentes ao número mínimo de *scaffolds* necessário para cobrir metade (L50) ou 75% (L75) do genoma (RODRIGUES, 2018).

3.5.3 Anotação de Genomas Bacterianos

Após a montagem dos genomas, segue-se para a anotação do genoma ou identificação gênica. Trata-se de um conjunto de protocolos e fluxos de trabalho utilizados para delimitar possíveis genes e predizer a sua função com base na similaridade com sequências conservadas (STAATS; MORAIS; MARGIS, 2014).

São utilizadas diferentes plataformas para a anotação de genomas bacterianos de interesse, algumas delas estão relatadas na Tabela 1, porém, há diversos softwares além desses.

Tabela 1: Lista de plataformas utilizadas na anotação de genomas bacterianos.

Plataforma	Endereço Eletrônico	Referência
EGene	http://www.lbm.fmvz.usp.br/egene/	DURHAM et al., 2005.
PGAP	https://github.com/ncbi/pgap	TATUSOVA et al., 2016.
Prokka	https://github.com/tseemann/prokka	SEEMANN, 2014.
RAST	https://rast.nmpdr.org/	AZIZ et al., 2008.
RefSeq	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/	PRUITT et al., 2002.

Fonte: PRÓPRIA.

Há dois grandes grupos de genes avaliados, sendo o primeiro grupo referente àqueles cujo produto é reconhecido pelos ribossomos e dará origem a uma proteína (ou seja, RNAm), já o segundo engloba os genes cujo produto terá funções estruturais e funcionais dependentes da própria molécula de RNA, como RNAt e RNAr (STAATS; MORAIS; MARGIS, 2014). São utilizadas diferentes abordagens para identificar cada um dos grupos de genes.

Fluxogramas de anotação inteiramente automatizados são bastante úteis para a caracterização do genoma de microrganismos. Porém, pode introduzir e propagar anotações de genes inconsistentes e incorretas, podendo ser feitas algumas mudanças para melhorar a anotação, através da etapa de curadoria manual (RICHARDSON; WATSON, 2013).

4 METODOLOGIA

A bactéria *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sr. Derby cepa SD115 foi isolada de galinha poedeira no estado de São Paulo, Brasil, no ano de 2018, sendo identificada por sorotipagem e testes bioquímicos na Fundação Oswaldo Cruz, que é composta por laboratórios oficiais vinculados ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Após a identificação, a bactéria foi armazenada a -80°C.

O DNA genômico total foi extraído utilizando kit comercial (DNA Power Soil kit, Qiagen) e quantificado por fluorometria (Qubit, LifeTechnologies, Carlsbad, CA, United States). A integridade do DNA foi avaliada visualmente em gel de agarose a 1%. A biblioteca foi preparada usando o kit Nextera XT library preparation kit (Illumina, San Diego, CA, United States). Em seguida, os tamanhos dos fragmentos foram avaliados usando um sistema de eletroforese capilar (Fragment Analyzer, Agilent, Alemanha) e o sequenciamento (paired-end)

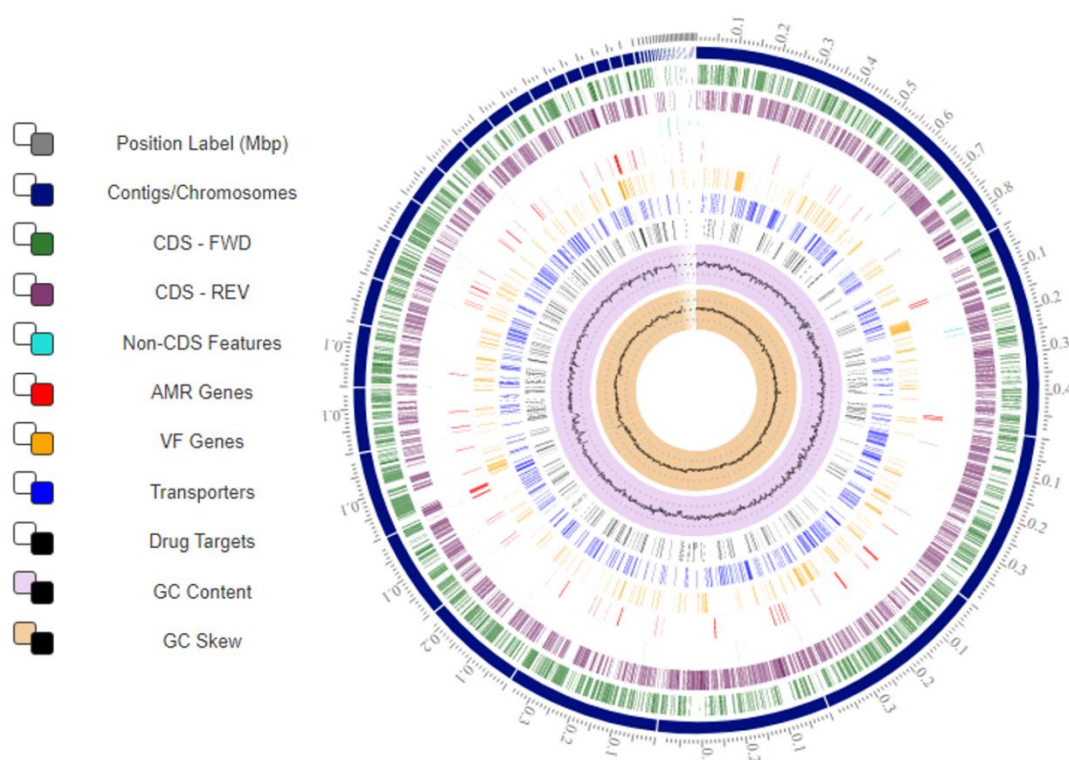
foi realizado em plataforma Illumina MiSeq (Illumina, Carlsbad, CA, Estados Unidos) usando um kit v3 de 600 ciclos (2×300).

Antes da montagem do genoma, a qualidade das leituras brutas foram avaliadas através do software FastQC (<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>), em seguida, os dados brutos foram trimados para remoção dos adaptadores Illumina, assim como, das leituras de baixa qualidade (Phred score < 20) por meio do programa Trimmomatic (Bolger et al., 2014). As reads foram montadas pelo método de montagem *de novo* através do montador Unicycler versão 1.0 (Wick et al., 2017). Em seguida, foi realizada a anotação do genoma pelo servidor *PathoSystems Resource Integration Center* (PATRIC) (<https://www.patricbrc.org/>). A tipagem de sequência multilocus foi determinada pelo software MLST 2.0 via (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/MLST/>), com base nas sequências dos genes de manutenção *aroC*, *dnaN*, *hemD*, *hisD*, *purE*, *sucA* e *thrA* (KIDGELL et al., 2002). Para determinação dos genes de resistência e fatores de virulência foram utilizados os bancos de dados: *Comprehensive Antibiotic Resistance Database* (CARD) (<https://card.mcmaster.ca>) e *Virulence Factor of Pathogenic Bacteria Database* (VFDB) (LIU, Bo et al., 2022) via PATRIC, respectivamente, considerando apenas os genes com identificação igual ou maior que 90%. Ainda, foi utilizado o software PlasmidFinder (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/PlasmidFinder/>) para identificação plasmidial.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O sequenciamento gerou um total de 2.562.414 leituras, com 720.038.334 pares de bases de dados brutos de sequenciamento e média de 281 pares de bases por leitura. A montagem do genoma completo resultou em 50 contigs com cobertura de 150,4 X. Os parâmetros de montagem e qualidade de montagem do genoma identificados foram: N50 de 403.406 pb e N75 de 148.690 pb, assim como, valores de L50: 5 e L75: 10. A anotação do genoma permitiu a reprodução do mapa circular do genoma (Figura 2).

Figura 2: Representação do mapa circular do genoma completo da bactéria *S. Derby* cepa SD115.



Fonte: PRÓPRIA.

De acordo com a montagem, o genoma apresenta tamanho total de 4.787.671 pb, com um conteúdo de G+C de 52,04%, com 4 RNA ribossômicos (rRNA) e 76 RNA transportadores (tRNA). Foram identificadas 4.820 sequências de DNA codificantes (CDSs), das quais 650 são associadas a proteínas hipotéticas (Tabela 2).

A cepa foi identificada como *S. Derby* tipo de sequência (ST) 13 (*S. Derby* ST13). Não foram identificados plasmídeos. Um total de 99 genes de virulência (Apêndice A) e 49 genes de resistência antimicrobiana foram identificados (Apêndice B).

Tabela 2: Características gerais da montagem e anotação do genoma da bactéria *S. Derby* cepa SD115.

Características genômicas	<i>S. Derby</i>
Cepa	SD115
Identificação	1143/18

Tamanho do genoma (pb)	4787671
Número de reads	2562414
Bases totais de reads (bases)	72003833 4
Média de read (pb)	281
máximo de read (pb)	301
N50 (pb)	403406
N75 (pb)	148690
L50	5
L75	10
Cotings	50
Cobertura	150,3943
CG (%)	52,04
CDS	4820
rRNA	4
tRNA	76
Repetição CRISPR	40
Espaçador CRISPR	37
Matriz CRISPR	3
MLST (ST/CG)¹	13
Proteína Hipotética	650
Plasmídeos²	0
Resistoma	49
Fatores de virulência	99

Fonte: PRÓPRIA.

¹ <https://cge.cbs.dtu.dk/services/MLST/>; ² <https://cge.cbs.dtu.dk/services/PlasmidFinder/>.

Salmonella pode ser frequentemente encontrada em amostras de galinha poedeira (GARCÍA *et al.*, 2011; HAQUE *et al.*, 2021; SULTANA *et al.*, 2021), incluindo o sorotipo *S. Derby* (BENEVIDES *et al.*, 2020; BETANCOR *et al.*, 2010).

A ausência de plasmídeos pode indicar baixa virulência da cepa, já que a sua presença está associada à maior virulência em alguns sorotipos (KARASOVA *et al.*, 2009). Os plasmídeos, muitas vezes, contêm fatores de virulência e resistência, independentes do DNA cromossomal, que potencializam a adaptação da bactéria.

Dentre os genes de virulência identificados, a maioria foi associada ao sistema de secreção (62), invasão celular (33), e aderência fimbrial (15). Foram também detectados genes associados a aderência não fimbrial (3), captação de magnésio (2), autotransporte(1), captação de ferro (1), antimicrobianos peptídicos (1), resistência ao soro (1) e endotoxina (1).

Os 62 genes relacionados a secreção mediam a translocação de proteínas efetoras específicas via sistemas de secreção tipo 3 para a célula hospedeira. Shem-Tov e Gal-Mor (2022) descrevem um ensaio de secreção de *Salmonella* que pode ser utilizado para o estudo mais aprofundado desse sistema.

Apesar da grande diversidade de genes de virulência, incluindo *invA*, *invH*, *sopB* e *avrA*, também identificados em outras cepas de *S. Derby* (BEUTLICH *et al.*, 2011; CHUANCHUEN *et al.*, 2010; COTA *et al.*, 2019), este sorotipo é menos virulento pela, já citada, ausência de plasmídeos. Além de possuir menor volume de genes de virulência em comparação a outros sorotipos (DIEMERT; YAN, 2020).

A ausência dos genes *sugR* e *rhuM* indica a ausência de identificação de SPI-3 na cepa investigada, o que já foi anteriormente observado em *S. Derby* (LITRUP *et al.*, 2010). O gene *gtrB* identificado na cepa em estudo também foi anteriormente identificado em cepas do mesmo sorotipo (GONZÁLEZ-SANTAMARINA *et al.*, 2021). Esse gene localiza-se na SPI-16, e está envolvido na conversão do sorotipo através da glicosilação do antígeno (GONZÁLEZ-SANTAMARINA *et al.*, 2021).

Foram identificados genes de resistência associados aos seguintes antibióticos: elfamicina, sulfonamida (*folP*), fluoroquinolona (*parC*, *parE*, *gyrA*, *gyrB* e *mfd*), aminocumarina (*cysB* e *alaS*), fosfomicina (*GlpT*, *murA* e *UhpT*), polimixina (*PhoP*), rifampicina (*rpoB*), aminoglicosídeos (*AAC(6')-Iy* e *kdpE*) e antibióticos peptídicos (*bacA*). A resistência bacteriana pela produção de enzimas inativadoras é causada pelos genes que atuam na neutralização do

antibiótico por diversos mecanismos (APATA, 2012), o que confere o caso dos genes *mfd*, *alaS*, *AAC(6')-ly*, *kdpE* e *bacA*. No caso dos demais genes que conferem resistência aos antimicrobianos citados, trata-se da ocorrência de mutação de genes preditos. A resistência à sulfonamida, fosfomicina e aminoglicosídeos, já foram descritas em *S. Derby* (BONARDI *et al.*, 2013; GONZÁLEZ-SANTAMARINA *et al.*, 2021).

Dentre os antimicrobianos citados, foi proibido o uso das sulfonamidas no Brasil, em 1998 (MAPA, 2018). A primeira conferência global sobre o uso responsável e prudente de agentes antimicrobianos em animais resultou em um documento que descrevia recomendações sobre o uso de antimicrobianos, incluindo as fluoroquinolonas (ANVISA, 2018).

6 CONCLUSÕES

Esse estudo resultou na obtenção do primeiro sequenciamento de genoma completo de *Salmonella* do sorotipo Derby, ST13, originada de avicultura de postura no Brasil, e sua caracterização. Os resultados do presente trabalho poderão ser utilizados para subsidiar investigações epidemiológicas e evolutivas de *S. Derby*. Além de contribuir com estudos de resistência a antimicrobianos na indústria avícola e, consequentemente, com o aprimoramento das diretrizes de sanidade animal aplicado pelo zootecnista na avicultura de postura.

7 REFERÊNCIAS

ABIEC. BEEF REPORT 2021. 2021. Available at: <http://abiec.com.br/publicacoes/beef-report-2021/>. Accessed on: 24 Jan. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Nota técnica N° 10/2018/SEI/GEARE/GGALI/DIARE/ANVISA: Posicionamento da ANVISA sobre o uso de antimicrobianos como melhoradores de desempenho em animais produtores de alimentos. Brasília, 2018.

ALLARD, M. W.; STRAIN, E.; MELKA, D.; BUNNING, K.; MUSSER, S. M.; BROWN, E. W.; TIMME, R. Practical value of food pathogen traceability through building a whole-genome sequencing network and database. **Journal of Clinical Microbiology**, vol. 54, no. 8, p. 1975–1983, 2016. <https://doi.org/10.1128/JCM.00081-16>.

ANDINO, A.; HANNING, I. Salmonella enterica: Survival, colonization, and virulence differences among serovars. **Scientific World Journal**, vol. 2015, no. Table 3, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/520179>.

APATA D F. The Emergence of Antibiotics Resistance and Utilization of Probiotics for Poultry Production. **Science Journal of Microbiology**, vol. 2012, no. 2, p. 8–13, 2012. .

AUNG, K. T.; KHOR, W. C.; OCTAVIA, S.; YE, A.; LEO, J.; CHAN, P. P.; LIM, G.; WONG, W. K.; TAN, B. Z. Y.; SCHLUNDT, J.; DALSGAARD, A.; NG, L. C.; LIN, Y. N. Distribution of salmonella serovars in humans, foods, farm animals and environment, companion and wildlife animals in Singapore. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, vol. 17, no. 16, p. 1–13, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165774>.

AZIZ, R. K.; BARTELS, D.; BEST, A. A.; DEJONGH, M.; DISZ, T.; EDWARDS, R. A.; FORMSMA, K.; GERDES, S.; GLASS, E. M.; KUBAL, M.; MEYER, F.; OLSEN, G. J.; OLSON, R.; OSTERMAN, A. L.; OVERBEEK, R. A.; MCNEIL, L. K.; PAARMANN, D.; PACZIAN, T.; PARRELLO, B.; ZAGNITKO, O. The RAST Server: Rapid Annotations using Subsystems Technology. **BMC Genomics**, vol. 9, no. 1, p. 75, 8 Dec. 2008. DOI 10.1186/1471-2164-9-75. Available at: <https://bmcbgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2164-9-75>.

BAPTISTA, D. Q.; SANTOS, A. F. M.; AQUINO, M. H. C.; ABREU, D. L. C.; RODRIGUES, D. P.; NASCIMENTO, E. R.; PEREIRA, V. L. A. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Salmonella spp. serotypes in broiler chickens and carcasses in the State of Rio de Janeiro, Brazil. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, vol. 38, no. 7, p. 1278–1285, 2018. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5289>.

BÄUMLER, A. J.; TSOLIS, R. M.; FICHT, T. A.; ADAMS, L. G. Evolution of Host Adaptation in Salmonella enterica. **Infection and Immunity**, vol. 66, no. 10, p. 4579–4587, Oct. 1998. DOI 10.1128/IAI.66.10.4579-4587.1998. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.66.10.4579-4587.1998>.

BENEVIDES, V.; RUBIO, M.; ALVES, L.; BARBOSA, F.; SOUZA, A.; ALMEIDA, A.; CASAS, M.; GUASTALLI, E.; SOARES, N.; BERCHIERI JR, A. Antimicrobial Resistance in Salmonella Serovars Isolated From an Egg-Producing Region in Brazil. **Brazilian Journal of Poultry Science**, vol. 22, no. 2, 2020. DOI 10.1590/1806-9061-2020-1259. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-635X2020000200319&tlng=en.

BETANCOR, L.; PEREIRA, M.; MARTINEZ, A.; GIOSSA, G.; FOOKES, M.; FLORES, K.; BARRIOS, P.; REPISO, V.; VIGNOLI, R.; CORDEIRO, N.; ALGORTA, G.; THOMSON, N.; MASKELL, D.; SCHELOTTO, F.; CHABALGOITY, J. A. Prevalence of Salmonella enterica in Poultry and Eggs in Uruguay during an Epidemic Due to Salmonella enterica Serovar Enteritidis. **Journal of Clinical Microbiology**, vol. 48, no. 7, p. 2413–2423, Jul. 2010. DOI 10.1128/JCM.02137-09. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.02137-09>.

BEUTLICH, J.; JAHN, S.; MALORNY, B.; HAUSER, E.; HÜHN, S.; SCHROETER, A.; RODICIO, M. R.; APPEL, B.; THRELFALL, J.; MEVIUS, D.; HELMUTH, R.; GUERRA, B. Antimicrobial resistance and virulence determinants in european salmonella genomic island 1-positive salmonella enterica isolates from different origins. **Applied and Environmental Microbiology**, vol. 77, no. 16, p. 5655–5664, 2011. <https://doi.org/10.1128/AEM.00425-11>.

BILOTTA, M.; TRADIGO, G.; VELTRI, P. **Bioinformatics data models, representation and storage**. [S. l.]: Elsevier Ltd., 2018. vol. 1–3, . DOI 10.1016/B978-0-12-809633-8.20410-X. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20410-X>.

BONARDI, S.; BASSI, L.; BRINDANI, F.; D'INCAU, M.; BARCO, L.; CARRA, E.; PONGOLINI, S. Prevalence, characterization and antimicrobial susceptibility of Salmonella enterica and Yersinia enterocolitica in pigs at slaughter in Italy. **International Journal of Food Microbiology**, vol. 163, no. 2–3, p. 248–257, 2013. DOI 10.1016/j.ijfoodmicro.2013.02.012. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.02.012>.

CARDOSO, A. L. S. .; TESSARI, E. N. . SALMONELOSES AVIÁRIAS: REVISÃO. **REVISTA ELETRÔNICA NUTRITIME**, vol. 12, no. 3, p. 4049–4069, 2015. .

CARDOSO, A. L. S. P.; TESSARI, E. N. C. SALMONELA NA SEGURANÇA DOS ALIMENTOS. **Biológico**, vol. 70, no. 1, p. 11–13, 2008. .
CDC. Foodborne Germs and Illnesses. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/foodsafety/foodborne-germs.html>. Accessed on: 15 May 2022.

CEVALLOS-ALMEIDA, M.; MARTIN, L.; HOUDAYER, C.; ROSE, V.; GUIONNET, J. M.; PABOEUF, F.; DENIS, M.; KEROUANTON, A. Experimental infection of pigs by Salmonella Derby, S. Typhimurium and monophasic variant of S. Typhimurium: Comparison of colonization and serology. **Veterinary Microbiology**, vol. 231, no. March, p. 147–153, 2019. DOI 10.1016/j.vetmic.2019.03.003. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.03.003>.

CHIU, C. H.; SU, L. H.; CHU, C. Salmonella enterica Serotype Choleraesuis: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Disease, and Treatment. **Clinical Microbiology Reviews**, vol. 17, no. 2, p. 311–322, 2004. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.2.311-322.2004>.

CHRISTAKI, E.; MARCOU, M.; TOFARIDES, A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. **Journal of Molecular Evolution**, vol. 88, no. 1, p. 26–40, 2020. DOI 10.1007/s00239-019-09914-3. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3>.

CHRISTOFF, A. P. Capítulo 2 Genômica e sequenciamento de nova geração. **Marcadores Moleculares na Era Genômica: Metodologias e**

Aplicações, p. 21, 2017.

CHUANCHUEN, R.; AJARIYAKHAJORN, K.; KOOWATANANUKUL, C.; WANNAPRASAT, W.; KHEMTONG, S.; SAMNGAMNIM, S. Antimicrobial resistance and virulence genes in salmonella enterica isolates from dairy cows. **Foodborne Pathogens and Disease**, vol. 7, no. 1, p. 63–69, 2010. <https://doi.org/10.1089/fpd.2009.0341>.

COLLAZO, C. M.; GALÁN, J. E. The invasion-associated type-III protein secretion system in Salmonella – a review. **Gene**, vol. 192, no. 1, p. 51–59, Jun. 1997. DOI 10.1016/S0378-1119(96)00825-6. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378111996008256>.

COTA, J. B.; SILVA, V. F. da; CHAMBEL, L.; VELOSO, M. G.; VIEIRA-PINTO, M.; OLIVEIRA, M. Pheno and genotyping of Salmonella from slaughtered pigs in a Portuguese abattoir reveal differential persistence ability. **Veterinary Microbiology**, vol. 239, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.108457>.
CULYBA, M. J.; MO, C. Y.; KOHLI, R. M. Targets for Combating the Evolution of Acquired Antibiotic Resistance. **Biochemistry**, vol. 54, no. 23, p. 3573–3582, 2015. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00109>.

DIEMERT, S.; YAN, T. Municipal wastewater surveillance revealed a high community disease burden of a rarely reported and possibly subclinical salmonella enterica serovar derby strain. **Applied and Environmental Microbiology**, vol. 86, no. 17, 2020. <https://doi.org/10.1128/AEM.00814-20>.

DURHAM, A. M.; KASHIWABARA, A. Y.; MATSUNAGA, F. T. G.; AHAGON, P. H.; RAINONE, F.; VARUZZA, L.; GRUBER, A. EGene: a configurable pipeline generation system for automated sequence analysis. **Bioinformatics**, vol. 21, no. 12, p. 2812–2813, 15 Jun. 2005. DOI 10.1093/bioinformatics/bti424. Available at: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article-lookup/doi/10.1093/bioinformatics/bti424>.

EFSA. The European Union One Health 2020 Zoonoses Report. **EFSA Journal**, vol. 19, no. 12, Dec. 2021. DOI 10.2903/j.efsa.2021.6971. Available at: <http://doi.wiley.com/10.2903/j.efsa.2021.6971>.

ELFADALY, H. A.; HASSANAIN, N. A.; HASSANAIN, M. A.; BARAKAT, A. M.; SHAAPAN, R. M.; H.A., E.; N.A., H.; M.A., H.; A.M., B.; R.M., S. Evaluation of primitive ground water supplies as a risk factor for the development of major waterborne zoonosis in Egyptian children living in rural areas. **Journal of Infection and Public Health**, R.M. Shaapan, Department of Zoonotic Diseases, Veterinary Research Division, National Research Centre, P.O. Box 12622, El-Tahrir street, Dokki, Giza, Egypt, England, vol. 11, no. 2, p. 203–208, Mar. 2018. DOI 10.1016/j.jiph.2017.07.025. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L618013245>.

EVANGELOPOULOU, G.; KRITAS, S.; GOVARIS, A.; BURRIEL, A. R. Animal salmonellosis: a brief review of “host adaptation and host specificity” of

Salmonella spp. **Veterinary World**, vol. 6, no. 10, p. 703–708, 31 Jul. 2013. DOI 10.14202/vetworld.2013.703-708. Available at: <http://www.veterinaryworld.org/Vol.6/Oct-2013/1.html>.

FANATICO, A. C.; PILLAI, P. B.; HESTER, P. Y.; FALCONE, C.; MENCH, J. A.; OWENS, C. M.; EMMERT, J. L. Performance, livability, and carcass yield of slow- and fast-growing chicken genotypes fed low-nutrient or standard diets and raised indoors or with outdoor access. **Poultry Science**, vol. 87, no. 6, p. 1012–1021, 2008. <https://doi.org/10.3382/ps.2006-00424>.

FANG, F. C.; FIERER, J. Human Infection with Salmonella dublin. **Medicine**, vol. 70, no. 3, p. 198–207, May 1991. DOI 10.1097/00005792-199105000-00004. Available at: <http://journals.lww.com/00005792-199105000-00004>.
GAL-MOR, O.; BOYLE, E. C.; GRASSL, G. A. Same species, different diseases: how and why typhoidal and non-typhoidal Salmonella enterica serovars differ. **Frontiers in Microbiology**, vol. 5, no. AUG, p. 1–11, 4 Aug. 2014. DOI 10.3389/fmicb.2014.00391. Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2014.00391/abstract>.

GANTOIS, I.; EECKHAUT, V.; PASMANS, F.; HAESEBROUCK, F.; DUCATELLE, R.; VAN IMMERSEEL, F. A comparative study on the pathogenesis of egg contamination by different serotypes of Salmonella. **Avian Pathology**, vol. 37, no. 4, p. 399–406, 14 Aug. 2008. DOI 10.1080/03079450802216611. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03079450802216611>.

GARCÍA, C.; SORIANO, J. M.; BENÍTEZ, V.; CATALÁ-GREGORI, P. Assessment of salmonella spp. in feces, cloacal swabs, and eggs (eggshell and content separately) from a laying hen farm. **Poultry Science**, vol. 90, no. 7, p. 1581–1585, 2011. <https://doi.org/10.3382/ps.2010-01104>.

GOETZE, M. PASSAIA, G. SPERB-LUDWIG, F. Capítulo 4 Marcadores moleculares baseados em restrição: AFLP e suas variações. **Marcadores Moleculares na Era Genômica: Metodologias e Aplicações**, p. 60, 2017.

GONÇALVES, R. C.; FALEIRO, J. H.; SANTOS, M. N. G. dos; CARVALHO, S. A. De; MALAFAIA, G. Micro-organismos emergentes de importância em alimentos: uma revisão da literatura. **SaBios Revista de Saúde e Biologia**, vol. 11, no. 2, p. 71–83, 2016. .

GONZÁLEZ-SANTAMARINA, B.; GARCÍA-SOTO, S.; HOTZEL, H.; MEEMKEN, D.; FRIES, R.; TOMASO, H. Salmonella Derby: A Comparative Genomic Analysis of Strains From Germany. **Frontiers in Microbiology**, vol. 12, no. May, p. 1–14, 24 May 2021. DOI 10.3389/fmicb.2021.591929. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.591929/full>.

GUERRERO, T.; BAYAS-REA, R.; ERAZO, E.; ZAPATA MENA, S. Nontyphoidal Salmonella in Food from Latin America: A Systematic Review. **Foodborne Pathogens and Disease**, vol. 19, no. 2, p. 85–103, 2022. <https://doi.org/10.1089/fpd.2020.2925>.

GUIMARÃES, D. O.; DA SILVA MOMESSO, L.; PUPO, M. T. Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, vol. 33, no. 3, p. 667–679, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000300035>.

HÄNISCH, J.; EHINGER, J.; LADWEIN, M.; ROHDE, M.; DERIVERY, E.; BOSSE, T.; STEFFEN, A.; BUMANN, D.; MISSELWITZ, B.; HARDT, W.-D.; GAUTREAU, A.; STRADAL, T. E. B.; ROTTNER, K. Molecular dissection of Salmonella -induced membrane ruffling versus invasion. **Cellular Microbiology**, vol. 12, no. 1, p. 84–98, Jan. 2010. DOI 10.1111/j.1462-5822.2009.01380.x. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1462-5822.2009.01380.x>.

HANNING, I. B.; NUTT, J. D.; RICKE, S. C. Salmonellosis outbreaks in the united states due to fresh produce: sources and potential intervention measures. **Foodborne Pathogens and Disease**, vol. 6, no. 6, p. 635–648, 2009. <https://doi.org/10.1089/fpd.2008.0232>.

HAQUE, A. K. M. Z.; AKTER, M. R.; ISLAM, S. S.; ALAM, J.; NEOGI, S. B.; YAMASAKI, S.; KABIR, S. M. L. Salmonella Gallinarum in Small-Scale Commercial Layer Flocks: Occurrence, Molecular Diversity and Antibigram. **Veterinary Sciences**, vol. 8, no. 5, p. 71, 23 Apr. 2021. DOI 10.3390/vetsci8050071. Available at: <https://www.mdpi.com/2306-7381/8/5/71>.

HARVEY, R. R.; HEIMAN MARSHALL, K. E.; BURNWORTH, L.; HAMEL, M.; TATARYN, J.; CUTLER, J.; MEGHNATH, K.; WELLMAN, A.; IRVIN, K.; ISAAC, L.; CHAU, K.; LOCAS, A.; KOHL, J.; HUTH, P. A.; NICHOLAS, D.; TRAPHAGEN, E.; SOTO, K.; MANK, L.; HOLMES-TALBOT, K.; ... GIERALTOWSKI, L. International outbreak of multiple Salmonella serotype infections linked to sprouted chia seed powder - USA and Canada, 2013-2014. **Epidemiology and Infection**, vol. 145, no. 8, p. 1535–1544, 2017. <https://doi.org/10.1017/S0950268817000504>.

HAUSER, E.; HEBNER, F.; TIETZE, E.; HELMUTH, R.; JUNKER, E.; PRAGER, R.; SCHROETER, A.; RABSCH, W.; FRUTH, A.; MALORNY, B. Diversity of Salmonella enterica serovar Derby isolated from pig, pork and humans in Germany. **International Journal of Food Microbiology**, vol. 151, no. 2, p. 141–149, Dec. 2011. DOI 10.1016/j.ijfoodmicro.2011.08.020. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.08.020>.

HENDRIKSEN, R. S.; VIEIRA, A. R.; KARLSMOSE, S.; LO FO WONG, D. M. A.; JENSEN, A. B.; WEGENER, H. C.; AARESTRUP, F. M. Global Monitoring of Salmonella Serovar Distribution from the World Health Organization Global Foodborne Infections Network Country Data Bank: Results of Quality Assured Laboratories from 2001 to 2007. **Foodborne Pathogens and Disease**, vol. 8, no. 8, p. 887–900, Aug. 2011. DOI 10.1089/fpd.2010.0787. Available at: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/fpd.2010.0787>.

ISSENHUTH-JEANJEAN, S.; ROGGENTIN, P.; MIKOLEIT, M.;

GUIBOURDENCHE, M.; DE PINNA, E.; NAIR, S.; FIELDS, P. I.; WEILL, F.-X. Supplement 2008–2010 (no. 48) to the White–Kauffmann–Le Minor scheme. **Research in Microbiology**, vol. 165, no. 7, p. 526–530, Sep. 2014. DOI 10.1016/j.resmic.2014.07.004. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923250814001065>.

KARASOVA, D.; HAVLICKOVA, H.; SISAK, F.; RYCHLIK, I. Deletion of *sodCI* and *spvBC* in *Salmonella enterica* serovar Enteritidis reduced its virulence to the natural virulence of serovars Agona, Hadar and Infantis for mice but not for chickens early after infection. **Veterinary Microbiology**, vol. 139, no. 3–4, p. 304–309, Nov. 2009. DOI 10.1016/j.vetmic.2009.06.023. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378113509003071>.

KIDGELL, C.; REICHARD, U.; WAIN, J.; LINZ, B.; TORPDAHL, M.; DOUGAN, G.; ACHTMAN, M. *Salmonella typhi*, the causative agent of typhoid fever, is approximately 50,000 years old. **Infection, Genetics and Evolution**, vol. 2, no. 1, p. 39–45, Oct. 2002. DOI 10.1016/S1567-1348(02)00089-8. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567134802000898>.

KOTTWITZ, L. B. M.; OLIVEIRA, T. C. R. M. de; ALCOCER, I.; FARAH, S.; ABRAHÃO, W. M.; RODRIGUES, D. D. P. Avaliação epidemiológica de surtos de salmonelose ocorridos no período de 1999 a 2008 no Estado do Paraná, Brasil. **Acta Scientiarum. Health Science**, vol. 32, no. 1, p. 9–15, 1 Jan. 2010. DOI 10.4025/actascihealthsci.v32i1.6340. Available at: <http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciHealthSci/article/view/6340>.

LAUGHLIN, M.; BOTTICCHIO, L.; WEISS, J.; HIGA, J.; MCDONALD, E.; SOWADSKY, R.; FEJES, D.; SAUPE, A.; PROVO, G.; SEELMAN, S.; CONCEPCIÓN-ACEVEDO, J.; GIERALTOWSKI, L. Multistate outbreak of *Salmonella* Poona infections associated with imported cucumbers, 2015–2016. **Epidemiology and infection**, vol. 147, p. e270, 2019. <https://doi.org/10.1017/S0950268819001596>.

LEATI, M.; ZACCHERINI, A.; RUOCCO, L.; D'AMATO, S.; BUSANI, L.; VILLA, L.; BARCO, L.; RICCI, A.; CIBIN, V. The challenging task to select *Salmonella* target serovars in poultry: The Italian point of view. **Epidemiology and Infection**, , p. 9–11, 2021. <https://doi.org/10.1017/S0950268821001230>.

LITRUP, E.; TORPDAHL, M.; MALORNY, B.; HUEHN, S.; CHRISTENSEN, H.; NIELSEN, E. M. Association between phylogeny, virulence potential and serovars of *Salmonella enterica*. **Infection, Genetics and Evolution**, vol. 10, no. 7, p. 1132–1139, 2010. DOI 10.1016/j.meegid.2010.07.015. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2010.07.015>.

LIU, B.; ZHENG, D.; ZHOU, S.; CHEN, L.; YANG, J. VFDB 2022: a general classification scheme for bacterial virulence factors. **Nucleic Acids Research**, vol. 50, no. D1, p. D912–D917, 7 Jan. 2022. DOI 10.1093/nar/gkab1107. Available at: <https://academic.oup.com/nar/article/50/D1/D912/6446532>.

LIU, H.; WHITEHOUSE, C. A.; LI, B. Presence and Persistence of *Salmonella* in

Water: The Impact on Microbial Quality of Water and Food Safety. **Frontiers in Public Health**, Switzerland, vol. 6, no. May, p. 1–13, 2018. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00159>.

MAJOWICZ, S. E.; MUSTO, J.; SCALLAN, E.; ANGULO, F. J.; KIRK, M.; O'BRIEN, S. J.; JONES, T. F.; FAZIL, A.; HOEKSTRA, R. M. The global burden of nontyphoidal salmonella gastroenteritis. **Clinical Infectious Diseases**, vol. 50, no. 6, p. 882–889, 2010. <https://doi.org/10.1086/650733>.

MATIASOVIC, J.; STEPANOVA, H.; KUDLACKOVA, H.; HAVLICKOVA, H.; SISAK, F.; RYCHLIK, I.; CHLEBOVA, K.; LEVA, L.; OSVALDOVA, A.; GEBAUER, J.; FALDYNA, M. Immune response of pigs to Salmonella enterica serovar Derby and Typhimurium infections. **Veterinary Microbiology**, vol. 170, no. 3–4, p. 284–290, 2014. DOI 10.1016/j.vetmic.2014.02.003. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.02.003>.

MCELWAIN, T. F.; THUMBI, S. M. Animal pathogens and their impact on animal health, the economy, food security, food safety and public health. **Revue Scientifique et Technique de l'OIE**, vol. 36, no. 2, p. 423–433, 1 Aug. 2017. DOI 10.20506/rst.36.2.2663. Available at: <https://doc.oie.int/dyn/portal/index.xhtml?page=alo&aloid=35288>.

MENDES, F. R.; LEITE, P. R. de S. da C.; FERREIRA, L. L.; LACERDA, M. J. R.; ANDRADE, M. A. Utilização de antimicrobianos na avicultura. **Revista Eletrônica Nutritime**, vol. 10, no. 2, p. 2352–2389, 2013. .
MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE L'ALIMENTATION. **Bilans des activités de surveillance et de contrôle de la Direction Générale de l'Alimentation– Année 2020**. PARIS: [s. n.], 2021. Available at: <https://www.phytocontrol.com/wp-content/uploads/2021/12/Bilan-2020.pdf>.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. Nota técnica N° 9/2018/CPE/DFIP/MAPA/SDA/MAPA. Brasília, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SALMONELLA (SALMONELOSE). 2020. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/salmonella-salmonelose#:~:text=O que é Salmonella> . Accessed on: 15 May 2022.

MUNIZ, E. C. ATUALIDADES NO ESTUDO DAS SALMONELOSES AVIÁRIAS. 2012. **Anais do XIII Simpósio Brasil Sul de Avicultura e IV Brasil Sul Poultry Fair** [...]. Chapecó: Concórdia: Embrapa Suínos e Aves, 2012. p. 13–26.

NABERHAUS, S. A.; KRULL, A. C.; ARRUDA, B. L.; ARRUDA, P.; SAHIN, O.; SCHWARTZ, K. J.; BURROUGH, E. R.; MAGSTADT, D. R.; MATIAS FERREYRA, F.; GATTO, I. R. H.; MEIROZ DE SOUZA ALMEIDA, H.; WANG, C.; KREUDER, A. J. Pathogenicity and Competitive Fitness of Salmonella enterica Serovar 4,[5],12:i:- Compared to Salmonella Typhimurium and Salmonella Derby in Swine. **Frontiers in Veterinary Science**, vol. 6, no. January, 2020. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00502>.

NEVES, A. I. L.; SILVA, L. G.; DANTAS, E. O. S.; SANTOS, A. L. ASPECTOS

GERAIS DA FEBRE TIFOIDE. **SEMINÁRIOS DE BIOMEDICINA DO UNIVAG**, , p. 17, 2016.

POPOFF, M. Y.; BOCKEMÜHL, J.; GHEESLING, L. L. Supplement 2002 (no. 46) to the Kauffmann–White scheme. **Research in Microbiology**, vol. 155, no. 7, p. 568–570, Sep. 2004. DOI 10.1016/j.resmic.2004.04.005. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923250804001032>.

PRUITT, K.; BROWN, G.; TATUSOVA, T.; MAGLOTT, D. Chapter 18: The Reference Sequence (RefSeq) Project. In: J, M.; J, O. (eds.). **The NCBI Handbook [Internet]**. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2002. p. 439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21091>.

RAMOS, G. L. de P. A.; SILVA, G. M. M.; RIBEIRO, W. A.; NASCIMENTO, J. dos S. **SALMONELLA SPP. EM PRODUTOS LÁCTEOS NO BRASIL E SEU IMPACTO NA SAÚDE DO CONSUMIDOR. Avanços em Ciência e Tecnologia de Alimentos - Volume 4.** [S. l.]: Editora Científica Digital, 2021. p. 254–266. DOI 10.37885/210203163. Available at: <http://www.editoracientifica.org/articles/code/210203163>.

RETCHLESS, A. C.; LAWRENCE, J. G. Phylogenetic incongruence arising from fragmented speciation in enteric bacteria. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, vol. 107, no. 25, p. 11453–11458, 22 Jun. 2010. DOI 10.1073/pnas.1001291107. Available at: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1001291107>.

RICHARDSON, E. J.; WATSON, M. The automatic annotation of bacterial genomes. **Briefings in Bioinformatics**, vol. 14, no. 1, p. 1–12, 2013. <https://doi.org/10.1093/bib/bbs007>.

RODRIGUES, G. L. **Análises genômicas de duas rizobactérias promotoras do crescimento vegetal isoladas de fruteiras.** Dissertação (Mestrado) - Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia, Universidade Estadual do Norte Fluminense, Campos dos Goytacazes, 2018.

ROTH, G. A.; ABATE, D.; ABATE, K. H.; ABAY, S. M.; ABBAFATI, C.; ABBASI, N.; ABBASTABAR, H.; ABD-ALLAH, F.; ABDELA, J.; ABDELALIM, A.; ABDOLLAHPOUR, I.; ABDULKADER, R. S.; ABEBE, H. T.; ABEBE, M.; ABEBE, Z.; ABEJIE, A. N.; ABERA, S. F.; ABIL, O. Z.; ABRAHA, H. N.; ... MURRAY, C. J. L. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, vol. 392, no. 10159, p. 1736–1788, Nov. 2018. DOI 10.1016/S0140-6736(18)32203-7. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618322037>.

ROTH, L.; SIMONNE, A.; HOUSE, L.; AHN, S. Microbiological analysis of fresh produce sold at Florida farmers' markets. **Food Control**, vol. 92, p. 444–449, Oct. 2018. DOI 10.1016/j.foodcont.2018.05.030. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0956713518302639>.

RUBY, T.; MCLAUGHLIN, L.; GOPINATH, S.; MONACK, D. Salmonella's long-term relationship with its host. **FEMS Microbiology Reviews**, vol. 36, no. 3, p. 600–615, 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2012.00332.x>.

SALAZAR, G. A.; GUERRERO-LÓPEZ, R.; LALALEO, L.; AVILÉS-ESQUIVEL, D.; VINUEZA-BURGOS, C.; CALERO-CÁCERES, W. Presence and diversity of Salmonella isolated from layer farms in central Ecuador. **F1000Research**, vol. 8, p. 235, 9 Apr. 2019. DOI 10.12688/f1000research.18233.2. Available at: <https://f1000research.com/articles/8-235/v2>.

SANGUER, F.; COULSON, A.R. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. **Journal of Molecular Biology**, v.94, p.441–448, 1975.

SANTOS, F. R.; PEREIRA, L. C. M.; MINAFRA, C. S.; SANTOS, P. A.; SANTOS, A. L.; OLIVEIRA, P. R. Qualidade e composição nutricional de ovos convencionais e caipiras comercializados em rio verde, goiás. **PUBVET**, vol. 5, no. 35, p. 1–14, 2011.

SEEMANN, T. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation. **Bioinformatics**, vol. 30, no. 14, p. 2068–2069, 15 Jul. 2014. DOI 10.1093/bioinformatics/btu153. Available at: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article-lookup/doi/10.1093/bioinformatics/btu153>.

SHEM-TOV, R.; GAL-MOR, O. Profiling of Secreted Type 3 Secretion System Substrates by Salmonella enterica. [S. l.: s. n.], 2022. p. 47–54. DOI 10.1007/978-1-0716-1971-1_5. Available at: https://link.springer.com/10.1007/978-1-0716-1971-1_5.

SILVA, E. B. antimicrobianos. 2003. Available at: <http://www.fmt.am.gov.br/manual/antimic.htm#:~:text=Antimicrobianos&text=Os antimicrobianos são drogas que, tratamento de infecções microbianas sensíveis.> Accessed on: 15 May 2022.

SINGH, V. Salmonella Serovars and Their Host Specificity. **Journal of Veterinary Science & Animal Husbandry**, vol. 1, no. 3, p. 1–4, Dec. 2013. DOI 10.15744/2348-9790.1.301. Available at: <http://www.annexpublishers.com/full-text/JVSAH/301/Salmonella-serovars-and-their-host-specificity.php>.

SOARES, C. O.; ROSINHA, G. M. S. SEGURANÇA ALIMENTAR SUSTENTABILIDADE E PRODUÇÃO DE PROTEÍNA DE ORIGEM ANIMAL. **Coord. Biomass e agricultura: oportunidades e desafios**. RIO DE JANEIRO: Vertente edições, 2019. p. 140–162. Available at: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/199199/1/Seguranca-alimentar-sustentabilidade.pdf>.

STAATS, C. C.; MORAIS, G. L.; MARGIS, R. Projetos genoma. In: VERLI, H. (ed.). *Bioinformática da Biologia à flexibilidade molecular*. PORTO ALEGRE: [s. n.], 2014. p. 62–79.

SULTANA, K. F.; SAHA, O.; HOQUE, M. N.; SULTANA, M.; HOSSAIN, M. A. Multilocus sequence typing of multidrug-resistant *Salmonella* strains circulating in poultry farms of Bangladesh. **Brazilian Journal of Microbiology**, vol. 52, no. 4, p. 2385–2399, 23 Dec. 2021. DOI 10.1007/s42770-021-00577-1. Available at: <https://link.springer.com/10.1007/s42770-021-00577-1>.

TATUSOVA, T.; DICUCCIO, M.; BADRETDIN, A.; CHETVERNIN, V.; NAWROCKI, E. P.; ZASLAVSKY, L.; LOMSADZE, A.; PRUITT, K. D.; BORODOVSKY, M.; OSTELL, J. NCBI prokaryotic genome annotation pipeline. **Nucleic Acids Research**, vol. 44, no. 14, p. 6614–6624, 19 Aug. 2016. DOI 10.1093/nar/gkw569. Available at: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gkw569>.

UZZAU, S.; BROWN, D. J.; WALLIS, T.; RUBINO, S.; LEORI, G.; BERNARD, S.; CASADESÚS, J.; PLATT, D. J.; OLSEN, J. E. Host adapted serotypes of *Salmonella enterica*. **Epidemiology and infection**, vol. 125, no. 2, p. 229–55, 2 Oct. 2000. DOI 10.1017/s0950268899004379. Available at: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0950268899004379/type/journal_article.

VIPHAM, J. L.; AMENU, K.; ALONSO, S.; NDAHETUYE, J.-B.; ZEREYESUS, Y.; NISHIMWE, K.; BOWERS, E.; MAIER, D.; SAH, K.; HAVELAAR, A.; GRACE, D. No food security without food safety: Lessons from livestock related research. **Global Food Security**, vol. 26, p. 100382, Sep. 2020. DOI 10.1016/j.gfs.2020.100382. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211912420300365>.

WALLIS, T. S.; MASKELL, D. Host-specificity of *Salmonella* infections in animal species. In: MASTROENI, P. (ed.). **Salmonella Infections**. Cambridge: Cambridge University Press, 2009. p. 57–88. DOI 10.1017/CBO9780511525360.004. Available at: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CBO9780511525360A025/type/book_part.

WU, F.; RODRICKS, J. V. Forty Years of Food Safety Risk Assessment: A History and Analysis. **Risk Analysis**, vol. 40, no. 0, p. 2218–2230, 2020. <https://doi.org/10.1111/risa.13624>.

XU, H.; ZHANG, W.; ZHANG, K.; ZHANG, Y.; WANG, Z.; ZHANG, W.; LI, Y.; LI, Q. Characterization of *Salmonella* serotypes prevalent in asymptomatic people and patients. **BMC Infectious Diseases**, vol. 21, no. 1, p. 1–9, 2021. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06340-z>.

YUAN, X.; XUE, H.; XU, X.; JIAO, X.; PAN, Z.; ZHANG, Y. Closely related *Salmonella* Derby strains triggered distinct gut microbiota alteration. **Gut Pathogens**, vol. 14, no. 1, p. 1–12, 2022. DOI 10.1186/s13099-022-00480-6. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13099-022-00480-6>.

**APÊNDICE A – LISTA DE GENES DE VIRULÊNCIA IDENTIFICADOS NO
GENOMA DA S. DERBY SD115**

Gene	Produto	Identificação	E-value
<i>ratB</i>	<i>Putative outer membrane protein</i>	98	3e-34
<i>spaS</i>	<i>Type III secretion inner membrane protein (YscU, SpaS, EscU, HrcU, SsaU, homologous to flagellar export components); Surface presentation of antigens protein SpaS</i>	99	1e-199
<i>ssaL</i>	<i>Type III secretion cytoplasmic protein (YscL)</i>	99	1e-186
<i>fepC</i>	<i>Ferric enterobactin transport ATP-binding protein FepC (TC 3.A.1.14.2)</i>	92	1e-138
<i>spaR</i>	<i>Surface presentation of antigens protein SpaR; Type III secretion inner membrane protein (YscT, HrcT, SpaR, EscT, EpaR1, homologous to flagellar export components)</i>	100	1e-148
<i>csgC</i>	<i>Putative curli production protein CsgC</i>	100	6e-55
<i>orgA</i>	<i>Oxygen-regulated invasion protein OrgA</i>	98	1e-108
<i>ssaM</i>	<i>Type III secretion protein SsaM</i>	97	1e-66
<i>sifB</i>	<i>secreted effector protein</i>	96	1e-178
<i>sseJ</i>	<i>Secreted effector J SseJ</i>	95	1e-237
<i>invI</i>	<i>Surface presentation of antigens protein SpaM</i>	98	4e-76
<i>invJ</i>	<i>Type III secretion host injection and negative regulator protein (YopD); Surface presentation of antigens protein SpaN (Invasion protein InvJ)</i>	99	1e-192
<i>sseF</i>	<i>Type III secretion effector SseF</i>	97	1e-140
<i>invB</i>	<i>Type III secretion system protein BsaR; Surface presentation of antigens protein SpaK (Invasion protein InvB)</i>	100	1e-72
<i>sscB</i>	<i>Secretion system chaparone SscB</i>	100	1e-80
<i>mgtB</i>	<i>Mg(2+) transport ATPase, P-type (EC</i>	99	0.0

3.6.3.2)

<i>invG</i>	Type III secretion outermembrane pore forming protein (YscC,MxiD,HrcC, InvG); Protein InvG precursor	100	0.0
<i>lpfB</i>	Chaperone protein LpfB	99	1e-129
<i>sopA</i>	E3 ubiquitin-protein ligase SopA	97	0.0
<i>prgH</i>	MxiG protein; Pathogenicity 1 island effector protein	99	1e-230
<i>spaO</i>	Type III secretion inner membrane protein (YscQ,homologous to flagellar export components); Surface presentation of antigens protein SpaO	99	1e-176
<i>sipA/sspA</i>	Type III secretion injected virulence protein (YopE)	97	0.0
<i>fimI</i>	Fimbriae-like adhesin FimI	98	6e-98
<i>sipD</i>	Type III secretion host injection protein (YopB); Cell invasion protein SipD (Salmonella invasion protein D)	98	1e-191
<i>ssaS</i>	Type III secretion inner membrane protein (YscS,homologous to flagellar export components)	100	2e-41
<i>sscA</i>	Secretion system chaparone SscA	98	1e-87
<i>sseG</i>	Type III secretion effector SseG	97	1e-128
<i>csgF</i>	Curli production assembly/transport component CsgF	100	3e-75
<i>fimD</i>	Outer membrane usher protein SfmD	99	0.0
<i>csgD</i>	Transcriptional regulator CsgD for 2nd curli operon	100	1e-123
<i>spiC/ssaB</i>	Type III secretion protein SsaB	98	2e-67
<i>sopE2</i>	G-nucleotide exchange factor SopE	96	1e-131
<i>ssaE</i>	Secretion system effector SsaE	98	3e-37
<i>ssaQ</i>	Type III secretion inner membrane protein (YscQ,homologous to flagellar export components)	98	1e-188
<i>sseL</i>	Deubiquitinating protease ElaD	93	1e-173

<i>cheY</i>	<i>Chemotaxis regulator - transmits chemoreceptor signals to flagellar motor components CheY</i>	90	4e-61
<i>ssaT</i>	<i>Type III secretion inner membrane protein (YscT,HrcT,SpaR,EscT,EpaR1, homologous to flagellar export components)</i>	98	1e-144
<i>sopB/sigD</i>	<i>Inositol phosphate phosphatase sopB (EC 3.1.3.-)</i>	97	0.0
<i>sseD</i>	<i>Secretion system effector SseD</i>	93	1e-95
<i>spaP</i>	<i>Type III secretion inner membrane protein (YscR,SpaR,HrcR,EscR, homologous to flagellar export components); Surface presentation of antigens protein SpaP</i>	100	1e-123
<i>invC</i>	<i>Type III secretion cytoplasmic ATP synthase (EC 3.6.3.14, YscN,SpaL,MxiB,HrcN,EscN); Probable ATP synthase SpaL (EC 3.6.3.14) (Invasion protein InvC)</i>	100	1e-248
<i>ssaJ</i>	<i>Type III secretion bridge between inner and outer membrane lipoprotein (YscJ,HrcJ,EscJ, PscJ)</i>	98	6e-68
<i>ssaO</i>	<i>Type III secretion spans bacterial envelope protein (YscO)</i>	100	1e-63
<i>csgE</i>	<i>Curli production assembly/transport component CsgE</i>	99	1e-70
<i>ssaC</i>	<i>Type III secretion outer membrane pore forming protein (YscC,MxiD,HrcC, InvG)</i>	99	1e-281
<i>csgB</i>	<i>Minor curlin subunit CsgB, nucleation component of curlin monomers</i>	100	8e-79
<i>prgK</i>	<i>Type III secretion bridge between inner and outer membrane lipoprotein (YscJ,HrcJ,EscJ, PscJ)</i>	99	1e-141
<i>mgtC</i>	<i>Mg(2+)-transport-ATPase-associated protein MgtC</i>	99	1e-124
<i>sipB/sspB</i>	<i>Cell invasion protein SipB</i>	99	0.0
<i>sseA</i>	<i>Secretion system effector SseA</i>	99	3e-53
<i>sinH</i>	<i>adherence and invasion</i>	99	0.0

<i>outermembrane protein (Inv,enhances Peyer's patches colonization)</i>			
<i>entS</i>	<i>Enterobactin exporter EntS</i>	90	1e-213
<i>lpfC</i>	<i>Outer membrane usher protein LpfC</i>	99	0.0
<i>sseB</i>	<i>Type III secretion effector SseB</i>	93	1e-101
<i>steC</i>	<i>Putative inner membrane protein</i>	93	1e-249
<i>ssaH</i>	<i>Type III secretion protein SsaH</i>	100	7e-35
<i>invH</i>	<i>Invasion protein invH precursor</i>	99	2e-78
<i>ssaR</i>	<i>Type III secretion inner membrane protein (YscR, SpaR, HrcR, EscR, homologous to flagellar export components)</i>	99	1e-117
<i>fimH</i>	<i>Uncharacterized fimbrial-like protein SfmH</i>	98	1e-191
<i>prgJ</i>	<i>Pathogenicity 1 island effector protein</i>	100	5e-48
<i>sicP</i>	<i>Chaperone protein SicP</i>	100	5e-69
<i>slrP</i>	<i>Leucine-rich-repeat protein</i>	94	0.0
<i>orgC</i>	<i>Putative effector protein OrgC of SPI-1 type III secretion system</i>	97	7e-78
<i>ssaP</i>	<i>Type III secretion protein (YscP)</i>	96	3e-66
<i>ssaN</i>	<i>Type III secretion cytoplasmic ATP synthase (EC 3.6.3.14, YscN, SpaL, MxiB, HrcN, EscN)</i>	99	1e-252
<i>misL</i>	<i>autotransporter</i>	98	0.0
<i>orgB</i>	<i>OrgB protein, associated with InvC ATPase of type III secretion system</i>	100	1e-127
<i>sicA</i>	<i>Chaperone protein SicA (Salmonella invasin chaperone)</i>	100	4e-93
<i>fimC</i>	<i>Probable fimbrial chaperone SfmC</i>	98	1e-125
<i>csgG</i>	<i>Curli production assembly/transport component CsgG</i>	100	1e-155
<i>sopD</i>	<i>Secreted protein</i>	98	1e-167
<i>pipB</i>	<i>Pentapeptide repeat family protein</i>	96	1e-163
<i>ssaV</i>	<i>Type III secretion inner membrane</i>	99	0.0

<i>channel protein (LcrD,HrcV,EscV,SsaV)</i>			
<i>ssal</i>	Type III secretion protein SsaI	95	9e-35
<i>ompA</i>	Outer membrane protein A precursor	92	1e-191
<i>invE</i>	Type III secretion outermembrane contact sensing protein (YopN,Yop4b,LcrE); Invasion protein InvE	100	1e-208
<i>prgI</i>	MxiH protein; Type III secretion cytoplasmic protein (YscF)	93	2e-35
<i>sptP</i>	Type III secretion injected virulence protein (YopH,tyrosine phosphatase of FAK and p130cas, prevents phagocytosis)	98	1e-307
<i>sseK1</i>	Uncharacterized protein STM2137	99	1e-199
<i>invA</i>	Type III secretion inner membrane channel protein (LcrD,HrcV,EscV,SsaV); Invasion protein InvA	100	0.0
<i>sifA</i>	SifA protein	91	1e-181
<i>fimF</i>	Uncharacterized fimbrial-like protein SfmF	99	5e-93
<i>ssaU</i>	Type III secretion inner membrane protein (YscU,SpaS,EscU,HrcU,SsaU, homologous to flagellar export components)	99	1e-198
<i>sseC</i>	Secretion system effector SseC	94	1e-261
<i>mig-14</i>	Putative transcription activator mig-14	98	1e-179
<i>csgA</i>	Major curlin subunit precursor CsgA	100	7e-82
<i>lpfA</i>	Long polar fimbria protein A	97	1e-89
<i>gtrB</i>	Bactoprenol glucosyl transferase	90	1e-160
<i>ssaG</i>	Type III secretion protein SsaG	100	2e-32
<i>sseE</i>	Secretion system effector SseE	98	1e-73
<i>ssaD</i>	Type III secretion protein SsaD	98	1e-235
<i>lpfE</i>	Protein LpfE	99	2e-96
<i>spaQ</i>	Type III secretion inner membrane	100	2e-42

	<i>protein (YscS, homologous to flagellar export components); Surface presentation of antigens protein SpaQ</i>		
<i>ssaK</i>	<i>Type III secretion protein SsaK</i>	98	1e-123
<i>avrA</i>	<i>Type III secretion injected virulence protein (YopP, YopJ, induces apoptosis, prevents cytokine induction, inhibits NFkb activation)</i>	99	1e-162
<i>invF</i>	<i>Type III secretion thermoregulatory protein (LcrF, VirF, transcription regulation of virulence plasmid)</i>	99	1e-121
<i>ssaJ</i>	<i>Type III secretion bridge between inner and outermembrane lipoprotein (YscJ, HrcJ, EscJ, PscJ)</i>	98	2e-48
<i>sipC/sspC</i>	<i>Type III secretion negative modulator of injection (YopK, YopQ, controls size of translocator pore); Cell invasion protein sipC (Effector protein SipC)</i>	99	1e-222
<i>pipB2</i>	<i>hypothetical protein</i>	90	1e-183

**APÊNDICE B – LISTAGEM DE GENES DE RESISTÊNCIA IDENTIFICADOS
NO GENOMA DA S. DERBY SD115**

Gene	Produto	Identificação	E-value
<i>ramR</i>	Transcriptional regulator, AcrR family	100	1e-106
<i>marR</i>	Multiple antibiotic resistance protein MarR	92	3e-72
<i>parE</i>	DNA topoisomerase IV subunit B (EC 5.99.1.3)	100	0.0
<i>mdtH</i>	Multidrug resistance protein MdtH	92	1e-218
<i>YojI</i>	ABC-type siderophore export system, fused ATPase and permease components	91	1e-293
<i>mdsA</i>	Multidrug efflux system, membrane fusion component => MexP of MexPQ- OpmE system	99	1e-226
<i>mdsC</i>	Multidrug efflux system, outer membrane factor lipoprotein of OprM/OprM family	98	1e-272
<i>acrB</i>	Multidrug efflux system AcrAB-TolC, inner-membrane proton/drug antiporter AcrB (RND type)	93	0.0
<i>mdsB</i>	Multidrug efflux system, inner membrane proton/drug antiporter (RND type) => MexQ of MexPQ-OpmE system	99	0.0
<i>mdtG</i>	Multidrug resistance protein MdtG	91	1e-207
<i>acrD</i>	Aminoglycosides efflux system AcrAD- TolC, inner-membrane proton/drug antiporter AcrD (RND type)	94	0.0
<i>emrR</i>	Multidrug resistance regulator EmrR (MprA)	93	2e-90
<i>msbA</i>	Lipid A export permease/ATP-binding protein MsbA	96	0.0
<i>rpoB</i>	DNA-directed RNA polymerase beta subunit (EC 2.7.7.6)	98	0.0
<i>baeR</i>	Response regulator BaeR	96	1e-131

-	Translation elongation factor Tu	99	1e-156
<i>GlpT</i>	Glycerol-3-phosphate transporter	96	1e-267
<i>murA</i>	UDP-N-acetylglucosamine 1-carboxyvinyltransferase (EC 2.5.1.7)	97	1e-233
<i>soxS</i>	DNA-binding transcriptional dual regulator SoxS	100	2e-56
<i>H-NS</i>	DNA-binding protein H-NS	95	2e-67
-	Translation elongation factor Tu	100	1e-19
-	Translation elongation factor Tu	100	2e-18
<i>PhoP</i>	Transcriptional regulatory protein PhoP	93	1e-115
<i>mdtC</i>	Multidrug efflux system MdtABC-TolC, inner-membrane proton/drug antiporter MdtC (RND type)	91	0.0
<i>sdiA</i>	N-(3-oxohexanoyl)-L-homoserine lactone-binding transcriptional activator @ N-(3-oxooctanoyl)-L-homoserine lactone-binding transcriptional activator	99	1e-139
<i>bacA</i>	Undecaprenyl-diphosphatase (EC 3.6.1.27)	97	1e-149
<i>cysB</i>	Cys regulon transcriptional activator CysB	95	1e-178
<i>UhpT</i>	Hexose phosphate transport protein UhpT	96	1e-260
<i>CRP</i>	Cyclic AMP receptor protein	99	1e-116
<i>gyrB</i>	DNA gyrase subunit B (EC 5.99.1.3)	99	0.0
<i>alaS</i>	Alanyl-tRNA synthetase (EC 6.1.1.7)	95	0.0
7AAC(6')-ly	Aminoglycoside N(6')-acetyltransferase (EC 2.3.1.82) => AAC(6')-Ic,f,g,h,j,k,l,r-z	99	3e-81
<i>cpxR</i>	Copper-sensing two-component system response regulator CpxR	97	1e-126
-	Translation elongation factor Tu	100	2e-36
<i>golS</i>	Transcriptional regulator, MerR family	100	2e-84
<i>mdtK</i>	Uncharacterized transporter YeeO	99	1e-274
<i>marA</i>	Multiple antibiotic resistance protein	95	1e-65

MarA

<i>gyrA</i>	DNA gyrase subunit A (EC 5.99.1.3)	100	0.0
<i>soxR</i>	Redox-sensitive transcriptional activator SoxR	100	9e-84
<i>mdtB</i>	Multidrug efflux system MdtABC-TolC, inner-membrane proton/drug antiporter MdtB (RND type)	91	0.0
<i>patA</i>	Putrescine aminotransferase (EC 2.6.1.82)	94	1e-252
<i>parC</i>	DNA topoisomerase IV subunit A (EC 5.99.1.3)	99	0.0
<i>emrA</i>	Multidrug efflux system EmrAB-OMF, membrane fusion component EmrA	90	1e-200
<i>mfd</i>	Transcription-repair coupling factor	95	0.0
<i>kdpE</i>	DNA-binding response regulator KdpE	92	1e-117
<i>folP</i>	Dihydropteroate synthase (EC 2.5.1.15)	91	1e-148
<i>emrB</i>	Multidrug efflux system EmrAB-OMF, inner-membrane proton/drug antiporter EmrB (MFS type)	95	1e-289
-	Translation elongation factor Tu	100	2e-36
<i>cpxA</i>	Copper sensory histidine kinase CpxA	97	1e-259
