

细菌荚膜多糖

王楷成^{1,2}, 陆承平¹, 范伟兴^{2*}

¹南京农业大学动物医学院, 南京 210095

²中国动物卫生与流行病学中心, 青岛 266032

摘要:随着分子生物学、糖化学和免疫学的发展, 细菌荚膜多糖的研究逐步深入。不仅对其特性及组成有了进一步的了解, 而且对其多糖合成相关基因、合成调节和致病性进行了更为细致的研究。本文概括了细菌荚膜多糖的化学结构、合成相关基因、多样性产生机制、合成调节、功能与致病性和应用前景, 总结其研究热点, 以期对荚膜多糖的研究和应用提供理论依据和思路。

关键词: 荚膜多糖, 化学结构, 合成基因, 致病性, 应用

中图分类号: Q935 文献标识码: A 文章编号: 0001-6209 (2011) 12-1578-07

某些细菌生活过程中可在细胞壁的外周产生一种黏液样物质, 包围整个菌体, 称为荚膜。当多个细菌荚膜融合形成一个大的胶状物, 内含多个细菌细胞时, 则称为菌胶团^[1]。多数细菌荚膜主要含多糖类, 如猪链球菌, 少数则主要含多肽类, 如炭疽杆菌, 也有极少数细菌两者都有, 如巨大芽孢杆菌。荚膜具有抗原性, 并具有种和型特异性, 可用于细菌鉴定^[1]。存在于细菌外层的多糖荚膜, 能直接与其他细菌或环境相互作用, 是细菌的重要毒力因子。

1 化学结构

荚膜多糖通过分子间氢键及其它非共价键与细胞壁间形成坚韧的外膜, 黏附于细菌表面。荚膜多糖高度含水 (>95%)^[2], 它们是由重复的单糖通过糖苷键连接而成同聚体或异聚体。荚膜多糖不仅因包含的单糖种类不同而不同, 也因单糖的连接方式

而产生差异。多糖链中还存在支链以及有机或无机分子, 这使荚膜多糖结构更为复杂。在人类病原中, 已发现大量不同的荚膜血清型。大肠杆菌中已发现超过 90 种荚膜多糖 (K 抗原) 血清型, 其中只有少数具有侵袭感染力^[3]。带有 α -2, 8-N-乙酰神经氨酸 (NeuNAc) 同聚物 K1 抗原的大肠杆菌, 是新生儿脑膜炎的主要病原^[4], 这类大肠杆菌的 K 抗原具有相同的多糖链, 只是多糖的修饰存在差异。

2 多糖合成的相关基因

荚膜多糖合成相关基因主要包含荚膜多糖合成调节基因、糖基转移酶基因和转运基因。革兰氏阴性菌与革兰氏阳性菌的荚膜多糖合成相关基因各有特点, 以下分述之。

2.1 革兰氏阴性菌荚膜产生相关基因

大肠杆菌^[5-6]、流感嗜血杆菌^[7]、脑膜炎奈瑟

基金项目: 公益性行业 (农业) 科研专项 (20080316); 农业部“重大动物疫病防治关键技术引进”项目 (2006-G57)

* 通信作者。E-mail: fwxsjl@126.com

作者简介: 王楷成 (1981-), 女, 山东人, 助理研究员, 博士, 主要从事兽医微生物研究。Tel: +86-532-85630682; E-mail: kaichengwang@yahoo.cn

收稿日期: 2011-06-01; 修回日期: 2011-10-04

菌^[8]、伤寒沙门氏菌^[9]、青枯假单胞菌^[10]、肺炎克雷伯菌^[11]、枯萎欧文菌^[12]和解淀粉欧文氏菌^[13]等,许多革兰氏阴性菌的荚膜多糖合成相关基因簇已被克隆。这些细菌的荚膜合成相关基因都位于染色体的单一位点上,这一特性使得荚膜生物合成或转运相关的大量基因能够协同调节。

大肠杆菌的荚膜基因簇是迄今为止研究最多的,可以作为革兰氏阴性菌荚膜基因簇的范例。大肠杆菌可以产生多种化学结构不同的荚膜多糖^[3]。大肠杆菌的K抗原依生物学和化学特性不同分为3个群(group)^[14],I群K抗原又分为Ia群(不含氨基糖)和Ib群(含氨基糖)。与大肠杆菌比较,不同菌属间荚膜基因簇的组成有显著的相似性,具有I群样荚膜基因簇的细菌有肺炎克雷伯菌、解淀粉欧文菌、枯萎欧文菌和青枯假单胞菌^[10-13];具有II群样荚膜基因簇的细菌有流感嗜血杆菌b型、B群脑膜炎奈瑟菌、伤寒沙门氏菌的Vi抗原^[8-9,15],其中流感嗜血杆菌和脑膜炎奈瑟菌的荚膜基因簇就包含在大肠杆菌的K5基因簇中。流感嗜血杆菌b型荚膜基因簇中有一个保守的基因区域,中间是与多糖生物合成相关的血清型特异的区域2,两端是在所有流感嗜血杆菌中都保守的区域1和3。b型荚膜多糖基因簇的区域1含有4个基因*bexABCD*,它们属于一个转录单元^[16]。区域2中也包含4个基因,其中一个编码b型多糖生物合成必需的CDP-核糖焦磷酸化酶。大部分b型菌的荚膜多糖基因簇是重复的,两个17 kb的重复拷贝由一个含有*bexA*的区域相连接。B群脑膜炎奈瑟菌的荚膜多糖基因簇较为复杂,通常包含5个区域。区域A与多糖生物合成有关,区域B和C参与多糖转运,区域D和E调节多糖的表达^[8]。区域C包含4个基因*ctrABCD*,它们是一个转录单元;区域B包含2个基因*lipAB*,它们是两个独立的转录单元;区域D包含4个基因,均与B群多糖的生物合成有关,包括*galE*和*rfbBCD*,其中*rfbBCD*参与鼠李糖的生物合成。*galE*的表达产物能产生截短的脂寡糖(LOS)^[17],有实验证明这段与LOS合成相关的基因是通过基因重排从脑膜炎球菌得到的。

2.2 革兰氏阳性菌荚膜产生相关基因

肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等^[18-19]革兰氏阳性菌的荚膜多糖合成相关基因簇已经被克隆,现针对这些微生物的荚膜多糖合成相关基因簇进行阐

述。

肺炎链球菌全部90个血清型的荚膜多糖合成相关基因簇已被测序并分析。除3型和37型外,其余各血清型的荚膜多糖合成相关基因簇均是位于染色体上*dexB*和*aliA*之间的一个完整转录单位,具有位于上游位置高度保守的4个合成调节基因(*cpsABCD*),基因簇内包含多种糖基转移酶、多糖合成酶、乙酰基转移酶和翻转酶等^[20]。这种型特异性基因位于中间区域,两侧为在各血清型中高度同源的基因,这种基因簇结构被称为盒样结构,此结构也存在于其他链球菌的荚膜多糖合成相关基因簇中^[21],如:肺炎链球菌、无乳链球菌和嗜热链球菌。肺炎链球菌3型的荚膜多糖合成相关基因簇中发现了7个基因。这些基因中的4个(*cps3DSUM*)是3型特有的。基因被分成两个转录单位,*cps3DS*和*cps3UM*^[22]。临近*cps3D*上游的938 bp片断是一个包含肺炎链球菌染色体中重复序列的小ORF,其在2、3、5、6B、8和22型中都存在,这个区域对肺炎链球菌3型的荚膜多糖合成不起作用,但对肺炎链球菌荚膜基因簇的存在非常重要^[22]。另外3个基因(*cps3BCP*)在重复序列的上游,与19F型的*cpsfBCD*基因同源。*cps3M*基因的下游是保守序列,在3型中包含两个基因(*tnpA*和*plpA*)^[22],而这两个基因均为部分缺失并表达非功能蛋白。金黄色葡萄球菌1型荚膜基因簇是在34 kb长染色体上分散的不连续的遗传成分,而且具有型特异性^[23]。5型的荚膜基因簇则不同,利用探针的杂交试验表明5型的荚膜基因簇与其他荚膜基因型相似,荚膜特异性序列也与大肠杆菌的II群荚膜基因相似^[18-19]。

3 荚膜多样性产生的机制

存在如此多化学结构不同的荚膜多糖,使得人们对荚膜多糖的多样性产生机制尤为关注。革兰氏阴性菌的荚膜合成相关酶基因的A+T含量高,这些荚膜合成基因的亲本可能相同^[24]。II群大肠杆菌中,区域2的A+T含量较区域1、3高,有研究者认为II群大肠杆菌荚膜多样性是由于获得了不同的区域2序列造成的。缺失不同II群大肠杆菌荚膜基因簇区域1与2或区域2与3之间的任何保守序列,均会阻止能引起区域2序列改变的某些点特异性转位的发生。在区域1、3之间的荚膜基因簇与外

源 DNA 发生同源重组时,可能会产生新的区域 2 序列。放射性物质标记不同 II 群荚膜多糖基因簇 KpsS 和 KpsT 蛋白的 C 端,充分证实了这一假设^[25]。*kpsS* 与 *kpsT* 基因的 3' 端分别位于区域 1、2 连接处和区域 2、3 连接处,因此这两个蛋白 C 端的不同是由区域 1 与 3 之间的荚膜基因簇发生重组造成的。这种通过同源重组获得新的区域 2,从而形成荚膜多样性的机制,同样适用于流感嗜血杆菌和脑膜炎奈瑟菌。在这两个细菌中,染色体重排对荚膜多糖的合成也很重要。B 群脑膜炎奈瑟菌可因 IS1301 的插入与否决定 B 群荚膜多糖是否表达^[26]。*neuA* 基因的失活使得 CMP-乙酰神经氨酸无法表达,因而阻止了荚膜的产生和 LOS 的唾液酰化。通过 *neuA* 基因中 IS1301 的自发切除,细菌还能恢复产生荚膜和唾液酰化 LOS 的能力,对抗补体介导的杀伤作用和细胞吞噬作用,从而使感染过程中的微生物能够生存。b 型流感嗜血杆菌中重复的 *cap* 基因簇存在于 IS1016 重复序列之间,它实际上是一个包含荚膜基因簇的复合转座子^[27]。IS1016 元件的存在使 *cap* 基因簇扩大,增加了 b 型荚膜多糖的产量。在连续的 *cap* 基因簇一端,缺失 *bexA* 基因的一个拷贝中的大部分(1.2 kb),其他的功能性 *bexA* 基因位于连接 *cap* 基因簇中两个拷贝之间的桥连位置。这种 *cap* 基因簇的排列形式,几乎存在于所有的 b 型流感嗜血杆菌。

发生在血清型特异性基因区域外侧的保守序列之间的同源重组,是肺炎链球菌荚膜多样性产生的主要原因。有极少数的荚膜型改变由转座产生,一个转座体可以产生两种荚膜型^[28],稳定的二元转座体中有插在染色体远端部位的二代荚膜基因簇^[29],但这种稳定的二代荚膜基因簇形成的基本条件还不清楚。随着肺炎链球菌荚膜基因簇分子遗传学的进一步研究,将会逐步解决这一问题。

4 荚膜多糖的合成调控

荚膜多糖的合成调节是一个由调节蛋白相互作用的复杂过程,多发生在转录水平。伤寒沙门氏菌的荚膜多糖合成受 *ompR-envZ* 和 *rscB-rscC* 两个系统调控,这两个系统都对渗透压改变产生应答^[30]。大肠杆菌荚膜多糖合成调节中,*RcsA* 和 *RcsB* 是两个正调节因子,而 *RcsA* 活性常受到抑制,这是由于

其会被 ATP-依赖性 Lon 蛋白酶迅速降解,因而 Lon 也被认为是荚膜合成的负调节因子^[31]。肺炎克雷伯菌中 *RmpA* 和 *RcsB* 的共同作用是荚膜合成调节必须的,而荚膜多糖合成相关基因簇的启动子 *rmpA* 受铁活性正调节和 *Fur* 负调节^[32]。金黄色葡萄球菌的荚膜多糖合成相关基因簇启动子的正调节因子是 *agr* 和 *sarA*,外界环境的改变也直接影响荚膜多糖合成,当培养环境中的 CO₂ 含量增加时,金黄色葡萄球菌的荚膜多糖表达量下降^[33];溶血巴氏杆菌的培养温度升高至 43℃ 时,荚膜多糖的表达量下降^[34]。这些表相也暗含着某些未被摸清的转录调节机制,有待进一步研究。

5 荚膜多糖的生物学功能及致病性

荚膜因具有耐干燥、粘附、抵抗宿主特异性或非特异性免疫等功能,使其成为致病菌的一种重要的毒力因子^[35]。

5.1 耐干燥

含水的荚膜层围绕在细菌的表面,可以保护细菌免受脱水的损害。这使有荚膜的病原更易在宿主间传播。大肠杆菌、不动杆菌和枯萎欧文菌的粘性菌株比非粘性菌株更耐干燥^[36]。以大肠杆菌为例,干燥环境使合成荚膜多糖合成相关酶的表达水平升高^[36]。细菌在缺水时能够调节多糖表达的机制还不清楚。一个可能的机制是,干燥的环境改变了表面的渗透性,从而启动了荚膜合成。

5.2 黏附

荚膜多糖能够促进细菌与细胞表面或细菌之间的黏附,从而促进生物被膜的形成和在不同生境中定植^[37]。当某些细菌定植于口腔表面并形成细菌斑块时,可为其他细菌的定植提供基础条件^[38]。这种不同种属细菌的相互作用能在生物被膜内部形成微生物共同体,生物被膜的形成能够使细菌个体免受细胞吞噬或噬菌体的损害。尿道致病性大肠杆菌的荚膜多糖形成的生物被膜使得其更易感染并附着于尿道^[39]。

5.3 抵抗宿主的非特异性免疫

在细菌感染的侵袭阶段,荚膜多糖与宿主免疫系统之间的相互作用,决定着感染的结果^[40]。没有特异性抗体时,荚膜能抵抗宿主的非特异性免疫防御机制。这些防御机制包括经旁途径 C3b 介导

的多核白细胞调理吞噬作用激活的补体级联反应。这种旁路途径由血清蛋白 C3b 与细菌表面发生的非特异性绑定而激活。绑定的 C3b 然后与 B 因子相互作用而激活,并形成 C3 转化酶(C3bBb)。这导致更多的 C3 绑定,进而在细菌外表面形成膜攻击复合物,导致细菌的溶解和死亡^[41]。荚膜能够形成阻隔补体因子的屏障,抵抗补体介导的杀伤作用,从而掩蔽内部能活化旁路途径的细胞表面结构^[42]。

包含 N-乙酰神经氨酸的荚膜多糖不能激活旁路途径。这种现象可能与多糖中 N-乙酰神经氨酸直接与 H 因子绑定有关。绑定的 H 因子能作为辅助因子启动 I 因子与 C3b 结合形成 iC3b,从而防止膜攻击复合物的形成^[41]。荚膜能与 O 抗原等细胞表面结构共同对抗补体介导的杀伤作用。因此,细菌表面的这种特殊的联合作用,赋予细菌高度抵抗补体介导的杀伤作用的能力^[43]。

荚膜多糖也可以对抗补体介导的调理吞噬作用。荚膜在空间上掩盖了内部细胞表面的 C3b,阻止其与吞噬细胞表面的 C3b 受体相结合。经多糖荚膜传递到细胞表面的负电荷也增强了细菌的抵抗能力。荚膜带的电荷越高,细菌的抗吞噬作用就越强^[44]。除了这些细菌荚膜与宿主非特异性免疫因子之间的相互作用之外,某些荚膜还可以通过影响细胞因子的释放来调节宿主的免疫反应,因而阻断宿主细胞介导的免疫反应。

5.4 抵抗宿主特异性免疫

虽然大部分荚膜多糖可以诱导免疫反应,但少数荚膜多糖免疫原性极低。大肠杆菌 K1 和 B 群脑膜炎奈瑟菌的荚膜多糖含有乙酰神经氨酸组分^[45],大肠杆菌 K5 抗原与脱硫肝素相似^[46],而宿主的组织多糖也有与上述结构相似的组分,故这类荚膜的免疫原性低,感染后机体产生抗体量亦少,可能是这些细菌能够抵抗宿主特异性免疫反应的重要原因。

6 荚膜多糖的应用

6.1 疫苗

荚膜多糖是非 T 细胞依赖性抗原,无免疫记忆,但纯化的荚膜多糖制备的疫苗仍有较好效果。如肺炎链球菌的 23 价多糖疫苗已于 1983 年在美国批准使用,该疫苗由 23 种纯化荚膜多糖组成,覆盖美国 90% 的肺炎链球菌流行血清型^[47]。但多糖疫

苗的局限性在于荚膜多糖是非 T 细胞依赖性抗原,其免疫应答因年龄而异,健康成年人可产生良好的免疫应答,而 2 岁以下的婴幼儿不能对疫苗产生有效的保护性抗体应答^[48]。多糖用作疫苗受此限制,使人们对荚膜疫苗有了新的思考。1929 年发现,荚膜多糖与蛋白共价连接能提高荚膜多糖的免疫原性,诱导 T 细胞依赖性抗体的产生,这一理论首先被流感嗜血杆菌 b 型结合疫苗的成功研制所证实^[49]。基于这一成功经验,一种 7 价载体结合肺炎链球菌荚膜疫苗于 2000 年在美国上市并被推荐用于婴幼儿的常规免疫,该疫苗系 7 种纯化荚膜多糖(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)与非毒性突变白喉类毒素(CRM197)的复合物。实验证实这种共价结合抗原能诱发 T 细胞依赖性免疫应答反应,激活 T 细胞分泌细胞因子,可增加婴幼儿体内血清抗体效价,激活免疫记忆细胞,诱导机体产生持久的免疫记忆反应^[50]。

6.2 治疗癌症

癌症最令人恐惧的是癌细胞能扩散至周围组织和其他器官,并造成死亡。所以寻找阻止癌细胞扩散的有效抑制剂非常重要。癌症的扩散过程包括:癌细胞自原肿瘤处分离,进入血液,通过血液循环进入其他组织。在最后一步中,癌细胞的唾液酸化的路易斯碳水化合物与内皮细胞的 ELAM-1 相互作用,从而紧密地绑定到细胞表面^[51]。因而唾液酸化的路易斯碳水化合物在扩散过程中对介导癌细胞与内皮细胞之间相互作用有重要意义。无乳链球菌 I a 和 I b 型的荚膜多糖由带有三糖链的 4)- β -D-Glcp-(1-4)- β -D-Galp-糖骨架单元组成的。这两个型的荚膜多糖与唾液酸化的路易斯碳水化合物有相似结构,但没有唾液酸化的路易斯碳水化合物所具有的支链岩藻糖残基。无乳链球菌 I a 和 I b 型荚膜多糖是天然多价物,比单价的唾液酸化的路易斯碳水化合物更易与内皮细胞相结合,研究者利用细菌的岩藻糖基转移酶修饰此多糖,使其更具生物活性,修饰的多糖能够阻止癌细胞与内皮细胞结合,从而防止癌细胞扩散,治疗癌症^[52]。

细菌荚膜多糖作为细菌的重要表面抗原,其结构、合成与功能已越来越受到重视。随着对各种带有荚膜的细菌研究的深入,将会进一步揭示荚膜多糖的合成相关基因、产生与调节机制,进而对同种或异种细菌间的基因重组有更清晰的认识。荚膜多糖

在细菌诊断、疫苗和癌症治疗中的价值已被证实并将在更多细菌和疾病中得以应用。在此基础上,更可通过生物工程手段对细菌进行改造,使细菌荚膜向有利于人类应用的方向进行改变,产生新的疫苗株或有应用意义的多糖。

参考文献

- [1] 陆承平. 兽医微生物学. 第四版. 北京: 中国农业出版社 2007: 15-16.
- [2] Costerton JW, Irvin RT, Cheng KJ. The bacterial glycocalyx in nature and disease. *Annual Review of Microbiology*, 1981, 35: 299-324.
- [3] Orskov F, Orskov I. *Escherichia coli* serotyping and disease in man and animals. *Canadian Journal of Microbiology*, 1992, 38(7): 699-704.
- [4] Robbins JB, McCracken GH, Jr., Gotschlich EC, Orskov F, Orskov I, Hanson LA. *Escherichia coli* K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *The New England Journal of Medicine*, 1974, 290(22): 1216-1220.
- [5] Roberts I, Mountford R, High N, Bitter-Suermann D, Jann K, Timmis K, Boulnois G. Molecular cloning and analysis of genes for production of K5, K7, K12, and K92 capsular polysaccharides in *Escherichia coli*. *The Journal of Bacteriology*, 1986, 168(3): 1228-1233.
- [6] Silver RP, Finn CW, Vann WF, Aaronson W, Schneerson R, Kretschmer PJ, Garon CF. Molecular cloning of the K1 capsular polysaccharide genes of *E. coli*. *Nature*, 1981, 289(5799): 696-698.
- [7] Kroll JS, Zamze S, Loynds B, Moxon ER. Common organization of chromosomal loci for production of different capsular polysaccharides in *Haemophilus influenzae*. *The Journal of Bacteriology*, 1989, 171(6): 3343-3347.
- [8] Frosch M, Weisgerber C, Meyer TF. Molecular characterization and expression in *Escherichia coli* of the gene complex encoding the polysaccharide capsule of *Neisseria meningitidis* group B. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1989, 86(5): 1669-1673.
- [9] Hashimoto Y, Li N, Yokoyama H, Ezaki T. Complete nucleotide sequence and molecular characterization of *ViaB* region encoding Vi antigen in *Salmonella typhi*. *The Journal of Bacteriology*, 1993, 175(14): 4456-4465.
- [10] Huang J, Schell M. Molecular characterization of the *eps* gene cluster of *Pseudomonas solanacearum* and its transcriptional regulation at a single promoter. *Molecular Microbiology*, 1995, 16(5): 977-989.
- [11] Arakawa Y, Wacharotayankun R, Nagatsuka T, Ito H, Kato N, Ohta M. Genomic organization of the *Klebsiella pneumoniae cps* region responsible for serotype K2 capsular polysaccharide synthesis in the virulent strain Chedid. *The Journal of Bacteriology*, 1995, 177(7): 1788-1796.
- [12] Dolph P J, Majerczak DR, Coplin DL. Characterization of a gene cluster for exopolysaccharide biosynthesis and virulence in *Erwinia stewartii*. *The Journal of Bacteriology*, 1988, 170(2): 865-871.
- [13] Bugert P, Geider K. Molecular analysis of the *ams* operon required for exopolysaccharide synthesis of *Erwinia amylovora*. *Molecular Microbiology*, 1995, 15(5): 917-933.
- [14] Pearce R, Roberts I S. Cloning and analysis of gene clusters for production of the *Escherichia coli* K10 and K54 antigens: identification of a new group of *serA*-linked capsule gene clusters. *The Journal of Bacteriology*, 1995, 177(14): 3992-3997.
- [15] Kroncke KD, Boulnois G, Roberts I, Bitter-Suermann D, Golecki JR, Jann B, Jann K. Expression of the *Escherichia coli* K5 capsular antigen: immunoelectron microscopic and biochemical studies with recombinant *E. coli*. *The Journal of Bacteriology*, 1990, 172(2): 1085-1091.
- [16] Kroll JS, Loynds B, Brophy LN, Moxon ER. The *bex* locus in encapsulated *Haemophilus influenzae*: a chromosomal region involved in capsule polysaccharide export. *Molecular Microbiology*, 1990, 4(11): 1853-1862.
- [17] Hammerschmidt S, Birkholz C, Zahringer U, Robertson BD, van Putten J, Ebeling O, Frosch M. Contribution of genes from the capsule gene complex (*cps*) to lipooligosaccharide biosynthesis and serum resistance in *Neisseria meningitidis*. *Molecular Microbiology*, 1994, 11(5): 885-896.
- [18] Lee CY. Cloning of genes affecting capsule expression in *Staphylococcus aureus* strain M. *Molecular Microbiology*, 1992, 6(11): 1515-1522.
- [19] Lee JC, Xu S, Albus A, Livolsi PJ. Genetic analysis of type 5 capsular polysaccharide expression by *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Bacteriology*, 1994, 176(16): 4883-4889.

- [20] Mavroidi A , Aanensen DM , Godoy D , Skovsted IC , Kaltoft MS , Reeves PR , Bentley SD , Spratt BG. Genetic relatedness of the *Streptococcus pneumoniae* capsular biosynthetic loci. *The Journal of Bacteriology* , 2007 , 189 (21) : 7841-7855.
- [21] Wessels MR. Biology of streptococcal capsular polysaccharides. *The Society for Applied Bacteriology Symposium Series* , 1997 , 26 : 20S-31S.
- [22] Dillard JP , Vandersea MW , Yother J. Characterization of the cassette containing genes for type 3 capsular polysaccharide biosynthesis in *Streptococcus pneumoniae*. *The Journal of Experimental Medicine* , 1995 , 181 (3) : 973-983.
- [23] Lee CY. Association of staphylococcal type-1 capsule-encoding genes with a discrete genetic element. *Gene* , 1995 , 167 (1-2) : 115-119.
- [24] Frosch M , Muller D , Bousset K , Muller A. Conserved outer membrane protein of *Neisseria meningitidis* involved in capsule expression. *Infection and Immunity* , 1992 , 60 (3) : 798-803.
- [25] Pavelka MS , Hayes SF , Silver R P. Characterization of KpsT , the ATP-binding component of the ABC-transporter involved with the export of capsular polysialic acid in *Escherichia coli* K1. *The Journal of Biological Chemistry* , 1994 , 269 (31) : 20149-20158.
- [26] Hammerschmidt S , Hilse R , van Putten JP , Gerardy-Schahn R , Unkmeir A , Frosch M. Modulation of cell surface sialic acid expression in *Neisseria meningitidis* via a transposable genetic element. *The EMBO Journal* , 1996 , 15 (1) : 192-198.
- [27] Kroll JS , Loynds BM , Moxon ER. The *Haemophilus influenzae* capsulation gene cluster: a compound transposon. *Molecular Microbiology* , 1991 , 5 (6) : 1549-1560.
- [28] Austrian R , Bernheimer HP , Smith EE , and Mills G T. Simultaneous production of two capsular polysaccharides by pneumococcus. II. The genetic and biochemical bases of binary capsulation. *The Journal of Experimental Medicine* , 1959 , 110 : 585-602.
- [29] Bernheimer HP , Wermundsen IE , Austrian R. Mutation in pneumococcus type 3 affecting multiple cistrons concerned with the synthesis of capsular polysaccharide. *The Journal of Bacteriology* , 1968 , 96 (4) : 1099-1102.
- [30] Santander J , Roland KL , Curtiss R , 3rd. Regulation of Vi capsular polysaccharide synthesis in *Salmonella enterica* serotype Typhi. *Journal of Infection in Developing Countries* , 2008 , 2 (6) : 412-420.
- [31] Gottesman S , Stout V. Regulation of capsular polysaccharide synthesis in *Escherichia coli* K12. *Molecular Microbiology* , 1991 , 5 (7) : 1599-1606.
- [32] Cheng HY , Chen YS , Wu CY , Chang HY , Lai YC , Peng HL. RmpA regulation of capsular polysaccharide biosynthesis in *Klebsiella pneumoniae* CG43. *The Journal of Bacteriology* , 2010 , 192 (12) : 3144-3158.
- [33] Herbert S , Newell S W , Lee C , Wieland KP , Dassy B , Fournier JM , Wolz C , Doring G. Regulation of *Staphylococcus aureus* type 5 and type 8 capsular polysaccharides by CO₂. *The Journal of Bacteriology* , 2001 , 183 (15) : 4609-4613.
- [34] Barrallo S , Reglero A , Revilla-Nuin B , Martinez-Blanco H , Rodriguez-Aparicio LB , Ferrero MA. Regulation of capsular polysialic acid biosynthesis by temperature in *Pasteurella haemolytica* A2. *FEBS Letters* , 1999 , 445 (2-3) : 325-328.
- [35] Taylor CM , Roberts IS. Capsular polysaccharides and their role in virulence. *Contributions to Microbiology* , 2005 , 12 : 55-66.
- [36] Ophir T , Gutnick DL. A Role for Exopolysaccharides in the Protection of Microorganisms from Desiccation. *Applied and Environmental Microbiology* , 1994 , 60 (2) : 740-745.
- [37] Costerton JW , Cheng KJ , Geesey GG , Ladd TI , Nickel JC , Dasgupta M , Marrie TJ. Bacterial biofilms in nature and disease. *Annual Review of Microbiology* , 1987 , 41 : 435-464.
- [38] Kolenbrander PE. Coaggregation of human oral bacteria: potential role in the accretion of dental plaque. *Journal of Applied Bacteriology* , 1993 , 74 Suppl : 79S-86S.
- [39] Goller CC and Seed PC. Revisiting the *Escherichia coli* polysaccharide capsule as a virulence factor during urinary tract infection: contribution to intracellular biofilm development. *Virulence* , 2010 , 1 (4) : 333-337.
- [40] Roberts IS , Saunders FK , Boulnois GJ. Bacterial capsules and interactions with complement and phagocytes. *Biochemical Society Transactions* , 1989 , 17 (3) : 462-464.
- [41] Frank MM , Joiner K , Hammer C. The function of antibody and complement in the lysis of bacteria. *Reviews of Infectious Diseases* , 1987 , 9 Suppl 5 : S537-S545.
- [42] Howard CJ , Glynn AA. The virulence for mice of strains of *Escherichia coli* related to the effects of K antigens on their resistance to phagocytosis and killing by complement. *Immunology* , 1971 , 20 (5) : 767-777.

- [43] Cross AS. The biologic significance of bacterial encapsulation. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 1990, 150: 87-95.
- [44] Moxon ER, Kroll JS. The role of bacterial polysaccharide capsules as virulence factors. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 1990, 150: 65-85.
- [45] Bhattacharjee AK, Jennings HJ, Kenny CP, Martin A, Smith IC. Structural determination of the sialic acid polysaccharide antigens of *Neisseria meningitidis* serogroups B and C with carbon 13 nuclear magnetic resonance. *The Journal of Biological Chemistry*, 1975, 250(5): 1926-1932.
- [46] Vann WF, Schmidt MA, Jann B, Jann K. The structure of the capsular polysaccharide (K5 antigen) of urinary tract-infective *Escherichia coli* O10:K5:H4. A polymer similar to desulfo-heparin. *European Journal of Biochemistry*, 1981, 116(2): 359-364.
- [47] Robbins JB, Austrian R, Lee CJ, Rastogi SC, Schiffman G, Henrichsen J, Makela PH, Broome CV, Facklam RR, Tiesjema RH. Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. *The Journal of Infectious Disease*, 1983, 148(6): 1136-1159.
- [48] Leinonen M, Sakkinen A, Kalliokoski R, Luotonen J, Timonen M, Makela PH. Antibody response to 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in pre-school age children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1986, 5(1): 39-44.
- [49] Bisgard KM, Kao A, Leake J, Strebel PM, Perkins BA, Wharton M. *Haemophilus influenzae* invasive disease in the United States, 1994-1995: near disappearance of a vaccine-preventable childhood disease. *Emerging Infectious Diseases journal*, 1998, 4(2): 229-237.
- [50] Whitney CG, Schaffner W, Butler JC. Rethinking recommendations for use of pneumococcal vaccines in adults. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 33(5): 662-675.
- [51] Takada A, Ohmori K, Yoneda T, Tsuyuoka K, Hasegawa A, Kiso M, Kannagi R. Contribution of carbohydrate antigens sialyl Lewis A and sialyl Lewis X to adhesion of human cancer cells to vascular endothelium. *Cancer Research*, 1993, 53(2): 354-361.
- [52] Miyake K, Yamamoto S, Iijima S. Blocking adhesion of cancer cells to endothelial cell types by *S. agalactiae* type-specific polysaccharides. *Cytotechnology*, 1996, 22(1-3): 205-209.

Bacterial capsular polysaccharide—A review

Kaicheng Wang^{1,2}, Chengping Lu¹, Weixing Fan^{2*}

¹ College of Veterinary Medicine, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China

² China Animal Health and Epidemiology Center, Qingdao 266032, China

Abstract: The study on bacterial capsular polysaccharide is deeper with the development of the molecular biology, saccharide chemistry and immunology. Not only the character and structure of bacterial capsular polysaccharide was researched, but also the genes related to the synthesis, regulation and pathogenicity. This review focuses on the chemical structure, synthesis genes, mechanisms of the diversity, synthesis regulation, function, pathogenicity and application of the bacterial capsular polysaccharide. The research hot spots are also summarized to supply the basic theory and threads to study and apply bacterial capsular polysaccharide.

Keywords: capsular polysaccharide, chemical structure, synthesis genes, pathogenicity, application

(本文责编:王晋芳)

Supported by the Special Fund for Public Welfare Industry of Chinese Ministry of Agriculture (200803016) and by the Fund for Key Technique Introduction of the Important Animal Disease Prevention from MOA(2006-G57)

* Corresponding author. E-mail: fwxsjl@126.com

Received: 1 June 2011 / Revised: 4 October 2011