

福氏志贺菌 O-抗原修饰及血清型转换机制研究进展

罗霞 孙强正 徐建国

【关键词】 福氏志贺菌; O-抗原修饰; 血清型转换; 血清型转换噬菌体; 质粒

O-antigen modification and serotype conversion of *Shigella flexneri* LUO Xia, SUN Qiang-zheng, XU Jian-guo. State Key Laboratory for Infectious Diseases Prevention and Control, National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Corresponding author: XU Jian-guo, Email: xujianguo@icdc.cn

【Key words】 *Shigella flexneri*; O-antigen modification; Serotype conversion; Serotype-converting bacteriophages; Plasmid

志贺菌(*Shigella*)是细菌性痢疾(菌痢)的主要病原菌。其感染病例主要发生在发展中国家,且多为5岁以下儿童^[1]。志贺菌属包含4个亚群,其中福氏志贺菌(*Shigella flexneri*, B群)是包括中国在内发展中国家的优势血清群。根据细菌外膜脂多糖(LPS)的O-抗原结构差异,福氏志贺菌又分为众多血清型,目前报道的福氏志贺菌血清型至少有19种(1a、1b、1c、1d、2a、2b、3a、3b、4a、4av、4b、5a、5b、Y、Yv、X、Xv、6和7b)^[2-6],其中除血清6型外,其他血清型O-抗原具有共同结构:1个N-乙酰葡萄糖胺(N-acetylglucosamine, GlcNAc)和3个鼠李糖(rhamnose, Rha)构成的四糖骨架重复单元^[7]。四糖骨架中特定糖的糖基化或/和乙酰化修饰决定了福氏志贺菌型特异性抗原决定簇(如I~V和I C)和群特异性抗原决定簇(如3,4;6和7,8),从而形成了福氏志贺菌血清型的多样性^[8](图1)。血清Y型的O-抗原具有基本的四糖骨架,无任何修饰。人体对志贺菌感染的免疫反应为血清型特异,即只对同一血清型病原菌的再次感染具有免疫保护作用。因此,O-抗原多样性是福氏志贺菌一个重要的毒力因素。

由血清型转换噬菌体携带血清型特异基因簇或基因(*gtr* locus or *oac*),整合到宿主菌基因组的特定位点,介导了O-抗原糖基化和乙酰化修饰,这是早先认知的福氏志贺菌血清型

产生机制^[8-10]。最近一种由质粒介导、磷酸乙醇胺(phosphoethanolamine, PEtN)修饰在福氏志贺菌的一些血清型(Xv、Yv、4av)中被发现^[3,6,11,12]。这种修饰导致O-抗原上MASF IV-1或E1037抗原位点的出现,这是除糖基化和乙酰化外,福氏志贺菌中第三种O-抗原修饰方式^[12]。为此对福氏志贺菌O-抗原修饰及其引起的血清型转换研究进展作综述。

1. 血清型转换噬菌体介导的O-抗原修饰:目前已发现的福氏志贺菌血清型转换噬菌体有Sf I、Sf I C、Sf II、Sf6、Sf IV、Sf V和Sf X,分别可介导福氏志贺菌Y血清型转换为血清型1a、1c、2a、3b、4a、5a和X^[2,13-19]。除噬菌体Sf6外,其他噬菌体均携带由3个基因(*gtrA*, *gtrB*和*gtr I. II. N. V. X. I C*)组成的基因簇^[2,20-23]。其中*gtrA*和*gtrB*基因是高度保守并在不同噬菌体中可以功能互换;而*gtr*基因编码特异性葡萄糖基转移酶(glucosyltransferase, Gtr),介导葡萄糖基(glucosyl)以不同的连接方式添加到O-抗原四糖重复单位的不同糖基上^[8]。目前认为*gtr*基因簇执行O-抗原修饰功能的过程是:GtrB催化葡萄糖基转移到胞质膜内的脂质载体-十一异戊烯醇磷酸(undecaprenyl phosphate, UndP)上,形成UndP-glucosyl复合物,然后GtrA翻转UndP-glucosyl穿过胞

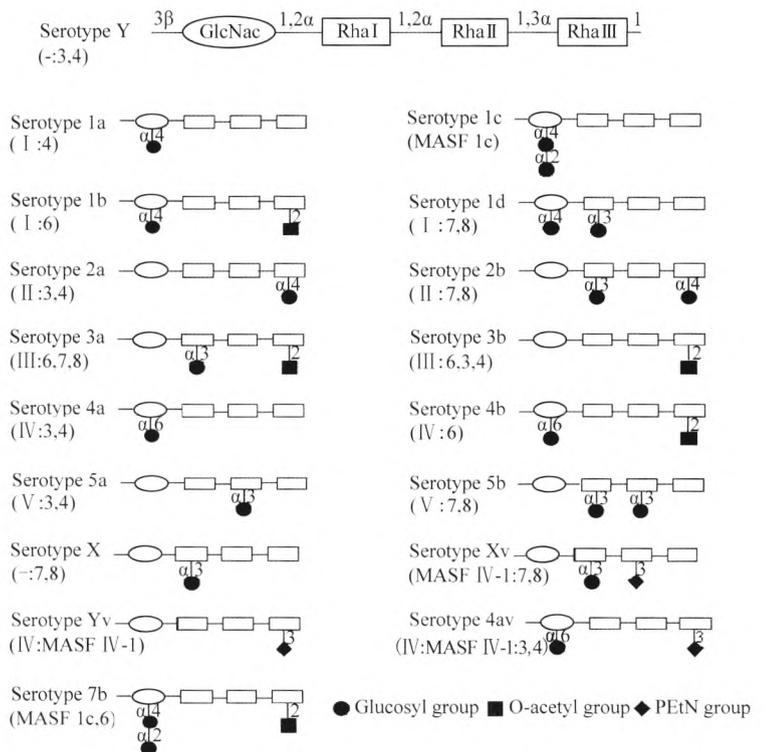


图1 福氏志贺菌不同血清型O-抗原的化学结构^[8]

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.07.021

作者单位: 102206北京, 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所 传染病预防控制国家重点实验室
通信作者: 徐建国, Email: xujianguo@icdc.cn

质膜,并由特异性的Gtr加载葡萄糖基到O-抗原四糖重复单位上^[8]。介导糖基化修饰的血清型转换噬菌体Sf I、Sf I C、Sf II、Sf IV、Sf V和Sf X在宿主菌染色体上的整合位点及排列方式是保守的,均整合在宿主菌染色体 *proA* 基因下游的 *thrW* tRNA 位点,以整合酶在前、糖基化 *gtr* 基因簇在后的方式排列^[8](图2)。

噬菌体Sf6携带一个单独的血清型转换特异基因 *oac*,编码一种乙酰基转移酶(O-acetyltransferase, Oac),催化O-乙酰基(O-acetyl)添加到O-抗原四糖重复单位的第一个鼠李糖(Rha I),导致在血清型1b、3a、3b、4b、7b中群抗原6和/或型抗原Ⅲ的出现^[18,24](图1)。研究发现,大肠埃希菌K-12(GenBank accession number AE000323)基因组 *argW* tRNA 基因上存在一个隐性噬菌体,其整合酶基因与噬菌体Sf6一致,因此推测噬菌体Sf6也整合到宿主菌染色体上的 *argW* tRNA 基因位点^[8,13]。随后噬菌体Sf6全基因组序列测定完成,发现其整合酶与噬菌体HK620存在96%一致性,进一步分析整合

位点区域序列,明确了与HK620一样,Sf6整合到宿主菌基因组中的 *argW* tRNA 基因位置^[13]。

(1)噬菌体Sf I 介导的O-抗原修饰:1997年Bastin等^[20]以噬菌体Sf V整合酶(integrase, Int)基因作为探针,与福氏志贺菌Y53菌株(血清型1a)的染色体黏粒文库(cosmid library)杂交,发现在5.8 kb *Hind* III酶切片段上有一个 *int* 基因的同源体;并证实此片段能介导Y血清型菌株O-抗原表达I型特异性抗原。1999年Adhikari等^[14]通过分析这段Y53染色体上的基因区发现3个血清型相关基因,其中 *orf1* 与 *orf2* 基因分别与噬菌体Sf II、Sf V和Sf X的 *gtrA* 及 *gtrB* 基因高度同源,而 *orf3* 基因具有特异性;克隆这段 *orf1*、*orf2* 和 *orf3* 基因区转入血清Y型菌株SFL124,成功地将血清Y型转化为血清1a型。由此推测Y53染色体上该段基因区是一隐性噬菌体Sf I,导致血清1a型的O-抗原糖基化修饰和I型抗原位点的出现。但是具有功能的Sf I噬菌体颗粒并未从Y53中诱导获得^[20]。近来笔者从血清1a型福氏志贺菌

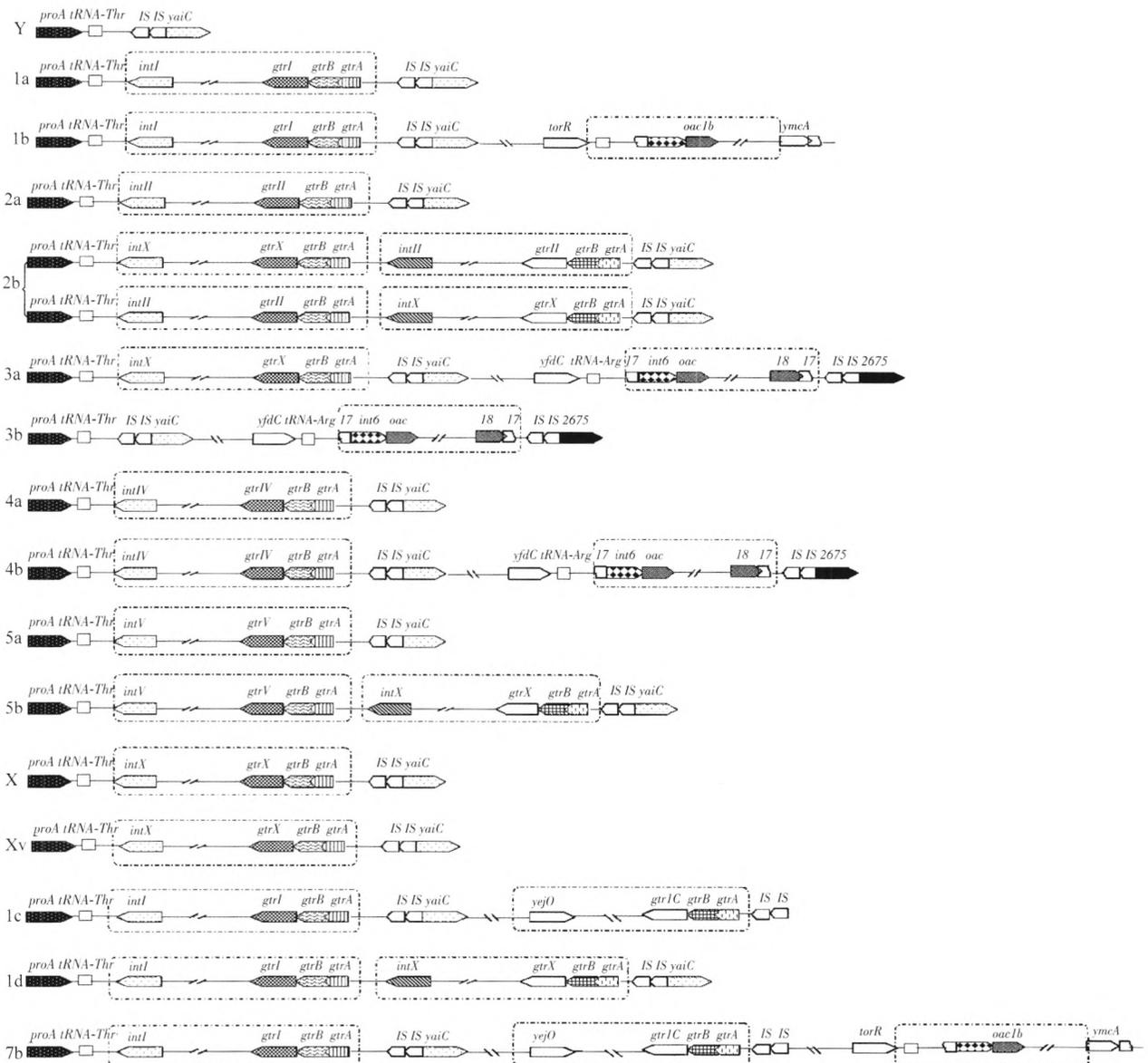


图2 福氏志贺菌O-抗原修饰基因的整合位点及排列模式

O19 中成功诱导、纯化了噬菌体 Sf I, 此噬菌体可感染血清 Y 型菌株并转化为血清型 1a^[25]。感染转化研究证实噬菌体 Sf I 可感染血清 X 型菌株并转化为一种新的血清型 1d^[25], 而这种 1d 血清型菌株也从患者中分离到^[4]。噬菌体感染研究还原了福氏志贺菌新血清型的产生机制。

(2) 噬菌体 Sf I C 介导的 O-抗原修饰: 2009 年 Stagg 等^[2]通过转座子随机突变方法将血清 1c 型福氏志贺菌回复为血清 1a 型。经测序发现转座子 *TnphoA* 插入到一个 *gtrB* 基因同源区域, 且在 *gtrB* 同源基因的上游存在一个 *gtrA* 同源基因, 下游存在一个完整的 ORF, 编码型特异性血清 1c 型修饰的 *Gtr_{1c}*, 转座子的插入干扰了特异性 1c 抗原的表达, 导致血清型转换为 1a 型; 将 *gtr_{1c}* 基因转化入 1a 型菌株后, 又可以转化为血清 1c 型^[2]。进一步分析 *gtr_{1c}* 基因的相邻基因序列及 *Gtr_{1c}* 的特异性表明, 导致血清 1c 型福氏志贺菌的 O-抗原修饰可能是一外来的新噬菌体 Sf I C^[2]。噬菌体 Sf I C 介导的 1c 抗原修饰还在一种新的血清型 7b 中被发现^[26]。

(3) 噬菌体 Sf II 介导的 O-抗原修饰: 噬菌体 Sf II 最早由 Giammanco^[21] 在 1968 年从血清 2b 型菌株 NCTC4 中分离获得, 可整合到宿主菌并经 α -1, 4 连接加载一个葡萄糖基到 O-抗原四糖重复单位的 Rha III 上。1997 年 Mavris 等^[15] 从 NCTC4 成功诱导出溶源性噬菌体 Sf II, 并将其感染血清 Y 型菌株使之转化为血清 2a 型, 导致了特异性 II 型抗原的表达。对噬菌体 Sf II 的形态学特征研究发现它属于肌病毒科 (Myoviridae) 形态学家族成员^[15]。进一步研究发现了导致血清型转换的一段长 4 kb 的 *Bam*HI 酶切片段, 测序分析鉴定其中 *bgt* 及 *gtr_{II}* 基因并利用转座子突变进行功能研究, 明确了 *bgt* 基因编码蛋白质 Bgt 的作用是转移葡萄糖残基到 UndP, 即执行 *GtrB* 功能; *gtr_{II}* 基因编码的 *Gtr II* 执行葡萄糖基转移酶功能, 即转移葡萄糖基到 O-抗原重复单位的 Rha III 上^[15]。

(4) 噬菌体 Sf IV 介导的 O-抗原修饰: Simmons 和 Romanowska^[7] 于 1987 年阐述了血清型 4a 和 4b 的特异性 IV 型抗原是通过 α -1, 6 连接加载一个葡萄糖基到福氏志贺菌 O-抗原四糖亚单位的 GlcNAc 上而形成的。Adams 等^[19] 研究发现编码型特异性 IV 型抗原的基因存在于血清 4a 型福氏志贺菌 NCTC8269 染色体中一段 3.8 kb 的 DNA 片段, 并将血清 Y 型菌株 SFL124 转换为血清 4a 型。进一步的研究揭示这段基因中存在血清型转换的 *gtr* 基因簇 (*gtrA*、*gtrB* 和特异性 *gtr_N*)^[27]。从血清 4a 型菌株 NCTC9725 中可诱导分离到一个噬菌体 Φ 9725, 但将它感染血清 Y 型菌株 SFL124 并不能带来血清型的转化, 而且 Φ 9725 基因组不能与探针 *gtrA*、*gtrB* 及 *gtr_N* 基因进行杂交, 提示该噬菌体不能带来 O-抗原修饰^[19]。还未能从 NCTC8269 及其他血清 4a 型菌株中成功诱导出血清型转换噬菌体^[19], 提示介导 IV 型抗原修饰的是存在于宿主菌染色体上的一个隐性噬菌体 Sf IV。

(5) 噬菌体 Sf V 介导的 O-抗原修饰: 1997 年 Huan 等^[22] 成功从福氏志贺菌 EW595/52 中诱导出噬菌体 Sf V。研究发现噬菌体 Sf V 中决定 O-抗原修饰的一段 2.5 kb 长片段, 与沙门菌 O-抗原合成相关噬菌体 P22 的基因区 *attP-int-xis* 存在高度相似性^[22]。它催化 glucosyl 通过 α -1, 3 方式连接至 O-抗

原四糖结构中的 Rha II 上, 导致 V 型抗原表位的出现^[22]。目前噬菌体 Sf V 全基因组序列已经明确^[16], 它具有典型的 λ 噬菌体家族基因组特征; 噬菌体 Sf V 基因组中的调控和结构区与大肠埃希菌 K-12 中的前噬菌体 e14 及 KpLE1 具有较高同源性^[22], 提示它们可能有着共同的进化起源。噬菌体 Sf V 的 DNA 组装及衣壳形态蛋白与管状病毒科 (Siphoviridae) 噬菌体家族具有同源性, 尾部蛋白与肌病毒科噬菌体家族相似, 提示噬菌体 Sf V 结构基因的组成具有独特性, 其头部与尾部基因来源于具有不同形态学的噬菌体家族^[28]。

(6) 噬菌体 Sf X 介导的 O-抗原修饰: 1999 年 Guan 等^[17] 首次发现并报道了能够执行完全血清型转换功能的一个基因簇, 由 *gtrA*、*gtrB* 和 *gtrX* 组成, 可以将血清 Y 型菌株转化为血清 X 型。随后 Guan 和 Verma 等^[29] 对噬菌体 Sf X 的 *int* 基因、黏附位点 (*attP*) 及 *gtr* 基因簇进行克隆并转化入福氏志贺菌疫苗株 SFL124 (血清 Y 型), 获得的重组菌表达了血清 X 型特征, 且可稳定表达。该项研究结果说明采用血清型转换噬菌体位点特异性整合系统修饰 O-抗原血清型的方法, 可以有效介导外源基因进入细菌染色体的特异性位点, 而不会干扰宿主菌中任何重要基因的表达, 对疫苗的研究具有重要意义。Sun 等^[25] 成功从血清 Xv 型菌株 2002017 中诱导出噬菌体 Sf X, 并将感染血清 Y 型菌株转化为血清 X 型, 继续感染噬菌体 Sf I 可出现一种新的血清 1d 型菌株, 在宿主染色体中的整合位置为噬菌体 Sf I 排列在 Sf X 上游。随后发现在自然界中也能分离到血清 1d 型菌株^[4]。Sf I 噬菌体的全基因组序列也已明确。

(7) 噬菌体 Sf 6 介导的 O-抗原修饰: 1975 年 Gemski 等^[30] 首次从血清 3a 型福氏志贺菌中分离到噬菌体 Sf 6。1991 年 Clark 等^[18] 和 Verma 等^[24] 分别鉴定了噬菌体 Sf 6 携带的 *oac* 基因, 它可以分别将血清型 X、Y、1a 和 4a 转化为血清型 3a、3b、1b 和 4b。目前血清型转换噬菌体 Sf 6 的完整基因组序列已经被测定完成, 序列分析显示噬菌体 Sf 6 是一个标准的 λ 噬菌体家族成员, 编码的蛋白质与至少 15 种 λ 噬菌体及前噬菌体有 80% 以上的一致性, 在核苷酸水平上与噬菌体 HK620 存在 43% 同源性, 且此同源区特征为镶嵌现象 (mosaicism)^[13]。在形态特征方面, 噬菌体 Sf 6 与噬菌体 P22 具有最大相似性, 表现为噬菌体的病毒颗粒大小, 包括外衣、尾刺等都具有相似结构^[13]。其中 *Oac* 是一个具有 10 个跨膜区的完整膜蛋白, 亲水的 N 末端和 C 末端均位于胞内^[13]。最新研究表明, 导致福氏志贺菌 O-抗原的乙酰化修饰在不同血清型中并不都是同一噬菌体 Sf 6, 血清 1b 型福氏志贺菌中的 *oac* 基因不同于其他血清型 (3a、3b 和 4b) 菌株, 具有其独特性, 命名为 *oac_{1b}* 基因^[31]。宿主菌染色体上的 *oac_{1b}* 基因存在于一个前噬菌体上且此噬菌体的结构及基因排列方式不同于噬菌体 Sf 6; 血清 1b 型菌株不能由血清 1a 型菌株感染噬菌体 Sf 6 转换而来^[31]。这些结果均说明血清 1b 型 O-抗原的乙酰化修饰是由非 Sf 6 的噬菌体所介导。

2. 质粒介导的 O-抗原 PEtN 修饰及血清型转换: 血清 Xv 型福氏志贺菌是 2001 年出现在我国河南省的流行性菌株, 在随后 2002—2006 年期间代替了血清 2a 型福氏志贺菌成为

河南省主要的流行性血清型^[3]。血清 Xv 型福氏志贺菌在其他国家和地区也被发现和报道^[32,33]。除群特异性抗原 7, 8 外, 血清 Xv 型还携带一个新的抗原表位 MASF IV-1 (也称为 E1037)^[3]。对血清 Xv 型菌株的 LPS 进行结构解析发现, Xv 血清型菌株的 O-抗四糖骨架 Rha II 的 3 位置连接一个 PEtN 基团, 这种修饰导致 MASF IV-1 抗原表位的出现^[12]。进一步的研究发现, 这种 PEtN 修饰是由一个 6.8 kb 质粒所携带的脂多糖磷酸乙醇胺转移酶基因 (LPS phosphoethanolamine transferase for O-antigen, *lpt-O*) 介导的^[12]。这种修饰还在其他 MASF IV-1 阳性血清型 (Yv, 4av) 中发现^[11,34]。最新研究对血清 Yv 型菌株进行 LPS 结构分析发现, Yv 血清型菌株在 O-抗原四糖骨架 Rha II 和/或 Rha III 的 3 位置上连接一个 PEtN 基团, 形成血清 Yv 型的单磷酸化和/或双磷酸化两种 O-抗原修饰方式^[34]。这种血清 Yv 型的修饰方式与血清 4av 型相似^[11,34], 但不同于血清 Xv 型的修饰方式^[12]; 介导这两种不同 PEtN 修饰方式的基因也存在 11 bp 碱基差异, 导致 7 个氨基酸的变化^[34]。这是除糖基化和乙酰化修饰外, 福氏志贺菌 O-抗原修饰的第三种方式。对理解福氏志贺菌血清型转换及志贺菌的变异和致病机制具有重要意义。

近年来, 对福氏志贺菌 O-抗原修饰的分子机制已经取得重要进展, 包括血清型转换噬菌体的诱导分离 (Sf II、Sf6, Sf V 和 Sf X)、噬菌体全基因组序列的测定 (Sf6 和 Sf V) 及质粒介导的 O-抗原 PEtN 修饰方式的发现。但是目前对于 O-抗原修饰的细节问题仍没有阐明, 如除 O-抗原修饰功能外, 血清型转换噬菌体基因组中其他编码基因对细菌毒力是否有作用; 多位点修饰菌株中 O-抗原合成相关因子是否相互作用等, 继续深入研究相关机制对认识志贺菌的致病机制和疫苗的研究具有重要意义。

参 考 文 献

- Jennison AV, Verma NK. *Shigella flexneri* infection: pathogenesis and vaccine development. *FEMS Microbiol Rev*, 2004, 28(1): 43-58.
- Stagg RM, Tang SS, Carlin NI, et al. A novel glucosyltransferase involved in O-antigen modification of *Shigella flexneri* serotype 1c. *J Bacteriol*, 2009, 191(21): 6612-6617.
- Ye C, Lan R, Xia S, et al. Emergence of a new multidrug-resistant serotype X variant in an epidemic clone of *Shigella flexneri*. *J Clin Microbiol*, 2010, 48(2): 419-426.
- Luo X, Sun Q, Lan R, et al. Emergence of a novel *Shigella flexneri* serotype 1d in China. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012, 74(3): 316-319.
- Talukder KA, Dutta DK, Safa A, et al. Altering trends in the dominance of *Shigella flexneri* serotypes and emergence of serologically atypical *S. flexneri* strains in Dhaka, Bangladesh. *J Clin Microbiol*, 2001, 39(10): 3757-3759.
- Foster RA, Carlin NI, Majcher M, et al. Structural elucidation of the O-antigen of the *Shigella flexneri* provisional serotype 88-893: structural and serological similarities with *S. flexneri* provisional serotype Y394 (1c). *Carbohydr Res*, 2011, 346(6): 872-876.
- Simmons DA, Romanowska E. Structure and biology of *Shigella flexneri* O-antigens. *J Med Microbiol*, 1987, 23(4): 289-302.
- Allison GE, Verma NK. Serotype-converting bacteriophages and O-antigen modification in *Shigella flexneri*. *Trends Microbiol*, 2000, 8(1): 17-23.
- Matsui S. Antigenic changes in the *Shigella flexneri* group by bacteriophage. *Japan J Microbiol*, 1958, 2: 153-158.
- Iseki SHS. Conversion of type antigen IV in *Shigella flexneri* by bacteriophage. *Proceed Japan Acad*, 1959, 35: 407-421.
- Perepelov AV, L'vov VL, Liu B, et al. A new ethanolamine phosphate-containing variant of the O-antigen of *Shigella flexneri* type 4a. *Carbohydr Res*, 2009, 344(12): 1588-1591.
- Sun Q, Knirel YA, Lan R, et al. A novel plasmid-encoded serotype conversion mechanism through addition of phosphoethanolamine to the O-antigen of *Shigella flexneri*. *PLoS One*, 2012, 7(9): e46095.
- Casjens S, Winn-Stapley DA, Gilcrease EB, et al. The chromosome of *Shigella flexneri* bacteriophage Sf6: complete nucleotide sequence, genetic mosaicism, and DNA packaging. *J Mol Biol*, 2004, 339(2): 379-394.
- Adhikari P, Allison G, Whittle B, et al. Serotype 1a O-antigen modification: molecular characterization of the genes involved and their novel organization in the *Shigella flexneri* chromosome. *J Bacteriol*, 1999, 181(15): 4711-4718.
- Mavris M, Manning PA, Morona R. Mechanism of bacteriophage SfII-mediated serotype conversion in *Shigella flexneri*. *Mol Microbiol*, 1997, 26(5): 939-950.
- Allison GE, Angeles D, Tran-Dinh N, et al. Complete genomic sequence of SfV, a serotype-converting temperate bacteriophage of *Shigella flexneri*. *J Bacteriol*, 2002, 184(7): 1974-1987.
- Guan S, Bastin DA, Verma NK. Functional analysis of the O antigen glucosylation gene cluster of *Shigella flexneri* bacteriophage SfX. *Microbiology*, 1999, 145(Pt 5): 1263-1273.
- Clark CA, Beltrame J, Manning PA. The *oac* gene encoding a lipopolysaccharide O-antigen acetylase maps adjacent to the integrase-encoding gene on the genome of *Shigella flexneri* bacteriophage Sf6. *Gene*, 1991, 107(1): 43-52.
- Adams MM, Allison GE, Verma NK. Type IV O antigen modification genes in the genome of *Shigella flexneri* NCTC8296. *Microbiology*, 2001, 147(Pt 4): 851-860.
- Bastin DA, Lord A, Verma NK. Cloning and analysis of the glucosyl transferase gene encoding type I antigen in *Shigella flexneri*. *FEMS Microbiol Lett*, 1997, 156(1): 133-139.
- Giammanco G. Lysogenic conversion of antigenic characteristics of *Shigella* (type II antigens and Group 7, 8 complex). *Ann Inst Pasteur (Paris)*, 1968, 114(1): 63-76.
- Huan PT, Bastin DA, Whittle BL, et al. Molecular characterization of the genes involved in O-antigen modification, attachment, integration and excision in *Shigella flexneri* bacteriophage Sf V. *Gene*, 1997, 195(2): 217-227.
- Verma NK, Verma DJ, Huan PT, et al. Cloning and sequencing of the glucosyl transferase-encoding gene from converting bacteriophage X (SfX) of *Shigella flexneri*. *Gene*, 1993, 129(1): 99-101.
- Verma NK, Brandt JM, Verma DJ, et al. Molecular characterization of the O-acetyl transferase gene of converting bacteriophage SF6 that adds group antigen 6 to *Shigella flexneri*. *Mol Microbiol*, 1991, 5(1): 71-75.
- Sun Q, Lan R, Wang Y, et al. Genesis of a novel *Shigella flexneri* serotype by sequential infection of serotype-converting bacteriophages SfX and Sf I. *BMC Microbiol*, 2011, 11: 269.
- Huda T, Nair H, Theodoratou E, et al. An evaluation of the emerging vaccines and immunotherapy against staphylococcal pneumonia in children. *BMC Public Health*, 2011, 11 Suppl 3: S27.
- Nair A, Korres H, Verma NK. Topological characterisation and identification of critical domains within glucosyltransferase IV (Gtr IV) of *Shigella flexneri*. *BMC Biochem*, 2011, 12: 67.
- Allison GE, Angeles DC, Huan P, et al. Morphology of temperate bacteriophage Sf V and characterisation of the DNA packaging and capsid genes: the structural genes evolved from two different phage families. *Virology*, 2003, 308(1): 114-127.
- Guan S, Verma NK. Serotype conversion of a *Shigella flexneri* candidate vaccine strain via a novel site-specific chromosome-integration system. *FEMS Microbiol Lett*, 1998, 166(1): 79-87.
- Gemski P Jr, Koeltzow DE, Formal SB. Phage conversion of *Shigella flexneri* group antigens. *Infect Immun*, 1975, 11(4): 685-691.
- Sun Q, Lan R, Wang Y, et al. Identification of a divergent O-acetyltransferase gene *oac1b* from *Shigella flexneri* serotype 1b strains. *Emerg Microbes Infect*, 2012, 1(e21).
- Carlin NI, Lindberg AA. Monoclonal antibodies specific for *Shigella flexneri* lipopolysaccharides: clones binding to type IV, V, and VI antigens, group 3, 4 antigen, and an epitope common to all *Shigella flexneri* and *Shigella dysenteriae* type 1 stains. *Infect Immun*, 1987, 55(6): 1412-1420.
- Pryamukhina NS, Khomenko NA. Suggestion to supplement *Shigella flexneri* classification scheme with the subserovar *Shigella flexneri* 4c: phenotypic characteristics of strains. *J Clin Microbiol*, 1988, 26(6): 1147-1149.
- Knirel YA, Lan R, Senchenkova SN, et al. O-antigen structure of *Shigella flexneri* serotype Yv and effect of the *lpt-O* gene variation on phosphoethanolamine modification of *S. flexneri* O-antigens. *Glycobiology*, 2013, 23(4): 475-485.

(收稿日期: 2013-02-21)

(本文编辑: 张林东)