

细菌内毒素的生物合成途径及分子结构多样性

王小元^{1,2}, 宋鸿军³

(1. 食品科学与技术国家重点实验室 江南大学, 江苏 无锡 214122; 2. 食品安全与营养协同创新中心 江南大学, 江苏 无锡 214122; 3. 廊坊卫生职业学院, 河北 廊坊 065001)

摘要: 细菌内毒素, 又名脂多糖, 是构成大多数革兰氏阴性细菌外膜外层的主要成分。内毒素的合成途径相当复杂, 涉及到几十个基因编码的酶。内毒素的合成起始于细胞质中, 随着合成的进行, 内毒素分子不断变大, 并先后穿越细胞内膜、周质空间和外膜, 最后定位于细胞表层。内毒素可以通过 TLR4/MD2 受体激活先天性免疫系统, 可用于开发新的细菌疫苗和疫苗佐剂。

关键词: 革兰氏阴性菌; 内毒素; 脂多糖; 疫苗佐剂

中图分类号: Q 936 文献标志码: A 文章编号: 1673—1689(2013)10—1009—07

Biosynthesis Pathway and Structure Variability of Bacterial Endotoxin

WANG Xiao-yuan^{1,2}, SONG Hong-jun³

(1. State Key Laboratory of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 2. Synergetic Innovation Center of Food Safety and Nutrition, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 3. Langfang Health Vocational College, Langfang 065001, China)

Abstract: Bacterial endotoxin, also known as lipopolysaccharide, forms the outer monolayer of the outer membrane in most Gram-negative bacteria. The biosynthesis pathway of endotoxin is complicated and evolves dozens of enzymes. The biosynthesis of endotoxin starts from the cytoplasmic surface of the inner membrane. During the process, the size of endotoxin molecule becomes bigger. Endotoxin is flipped to the outer surface of the inner membrane, crossed the periplasmic space and the outer membrane. Endotoxin could activate the innate immune system through TLR4/MD2, therefore, it could be used for developing new vaccines and adjuvants.

Keywords: Gram-negative bacteria, endotoxins, lipopolysaccharide, vaccine adjuvant

细菌内毒素是革兰氏阴性细菌细胞外膜的主要组分, 又名脂多糖 (LPS), 主要由 Kdo₂-类脂 A (Kdo₂-lipid A)、核心糖 (Core) 和 O-抗原 (O-antigen) 重复单元 3 部分组成, 其中 Kdo₂-lipid A 基团是内毒素的主要活性成分^[1]。革兰氏阴性菌侵入宿主后会释放其表层的内毒素^[2]。这些内毒素可被

免疫细胞表面的 TLR4/MD2 受体识别, 在细胞内引发一系列生化反应, 产生多种细胞因子^[3]。这些细胞因子的种类和数量取决于内毒素分子的精细结构。有些细胞因子的过量积累能够引起严重的内毒素休克; 而有些细胞因子的适量产生可以加强宿主的先天性免疫能力。所以, 研究内毒素的生物合成途

收稿日期: 2013-09-27

基金项目: 国家 973 计划项目(2012CB725202); 国家自然科学基金项目(31170069)。

作者简介: 王小元(1965—), 男, 山西垣曲人, 英国博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事分子生物学研究。E-mail: xwang@jiangnan.edu.cn

径及其结构多样性有助于开发新型的细菌疫苗和疫苗佐剂。

1 内毒素分子最保守基团 Kdo₂-lipid A 的合成

内毒素的主要活性成分 Kdo₂-lipid A 基团也是 LPS 分子的最保守部分。在革兰氏阴性细菌的模式菌株大肠杆菌中, Kdo₂-lipid A 含有 2 个 Kdo、2 个氨基葡萄糖、2 个磷酸基团和 6 条脂肪酸链(图 1)。大肠杆菌 Kdo₂-lipid A 的合成主要发生在细胞质和内膜内层, 先后涉及 9 个酶催化的 9 步反应(图 1)。这 9 个酶存在于大多数变形杆菌中, 具有较高的保守性[4]。Kdo₂-lipid A 的合成是从小分子 UDP-氨基葡萄糖乙酸酐(UDP-GlcAc)开始的。前 3 步反应分别由可溶性蛋白酶 LpxA、LpxC 和 LpxD 催化, 在 UDP-GlcAc 分子上加了 2 条脂肪酸链。LpxA 和 LpxD 存在 45% 的序列相似性, 有类似的三聚体结构, 但存在不同的四级结构和活性位点^[5-6]。因为 LpxA 催化的第 1 步反应是可逆反应, 所以 LpxC 催化的第 2 步反应成为 Kdo₂-lipid A 合成的第一个关键步骤, 决定着内毒素分子的合成效率。第 4 步反应由膜外周蛋白酶 LpxH 将 UDP-GlcAc 的 UDP 分解, 形成 Lipid X 分子。第 5 步反应由膜外周蛋白酶 LpxB 将 Lipid X 及其前体分子聚合; 接着磷酸激酶 LpxK 在 4' 位上添加 1 个磷酸基团, 形成 Lipid IV_A 分子。第 7 步反应由膜蛋白 KdtA 在 Lipid IV_A 分子的 6' 位上连续加 2 个 Kdo 基团; 最后膜蛋白 LpxL 和 LpxM 先后在 2' 和 3' 位上分别加上 1 个二级脂肪酸链, 形成 Kdo₂-lipid A 分子(图 1)。

在 Kdo₂-lipid A 的合成过程中, 各种酶的疏水性与其所催化反应的底物分子结构相吻合。最初反应底物是水溶性的 UDP-GlcNAc, 所以用到的酶 LpxA、LpxC 和 LpxD 均为水溶性蛋白。随着反应的进行, 底物分子中的脂肪酸链越来越多, 逐渐变成兼性分子, 所以反应也转移到膜上进行, 催化这些反应的酶 LpxK、KdtA、LpxL 和 LpxM 等也均为膜蛋白。参与 Kdo₂-lipid A 合成的酶专一性都很强, 参加反应顺序也很严格。比如, LpxA 和 LpxD 虽然都能催化酰基化反应, 却不能互换使用; 酰基化酶 LpxL 和 LpxM 必须等 KdtA 加完两个 Kdo 之后, 才能分别将第 5 和第 6 个脂肪酸链添加上去。Kdo₂-lipid A 的合成效率受到膜蛋白降解酶 FtsH 的调控^[7]。当细

胞内 Kdo₂-lipid A 过量时, FtsH 通过降解关键酶 LpxC 和 KdtA 来降低其合成速度^[8]。

2 内毒素分子跨越细胞的内膜和外膜

当 Kdo₂-lipid A 的合成在内膜内层完成后, 约 10 个左右的酶依次将一些单糖基团连接上去, 形成 Core-lipid A(图 2)。接着, 转运蛋白 MsbA 将 Core-lipid A 从内膜的内侧转运到内膜的外侧^[9]。O-antigen 也是在内膜的内侧合成、被连接到细菌萜醇上, 并通过转运蛋白 Wzx 翻转到内膜的外侧^[10]。

在周质空间中, 聚合酶 Wzy 和 Wzz 首先将 O-antigen 聚合, 然后连接酶 WaaL 将 O-antigen 重复单元连接到 Core-lipid A 上, 组装成完整的 LPS^[15]。接下来, LPS 运输系统(Lpt)负责将 LPS 从内膜外层转运到外膜外层^[11]。Lpt 系统由 7 个蛋白质(LptA、LptB、LptC、LptD、LptE、LptF 和 LptG)组成, 有的分布在内膜, 有的分布在周质空间, 有的分布在外膜。LptB、LptC、LptF 和 LptG 以复合体 LptBCFG 的形式存在, 其中 LptC 的作用就像是周质蛋白 LptA 的锚。LptA 可以结合 LPS, 并将其从内膜外层转运给位于外膜内层的膜蛋白 LptD。LptD 与脂蛋白 LptE 一起将 LPS 从外膜内层转运到外膜外层。Lpt 系统中的 7 个蛋白质可能以一个从内膜到外膜横跨周质空间的复合体存在, 协调一致地转运 LPS^[12]。

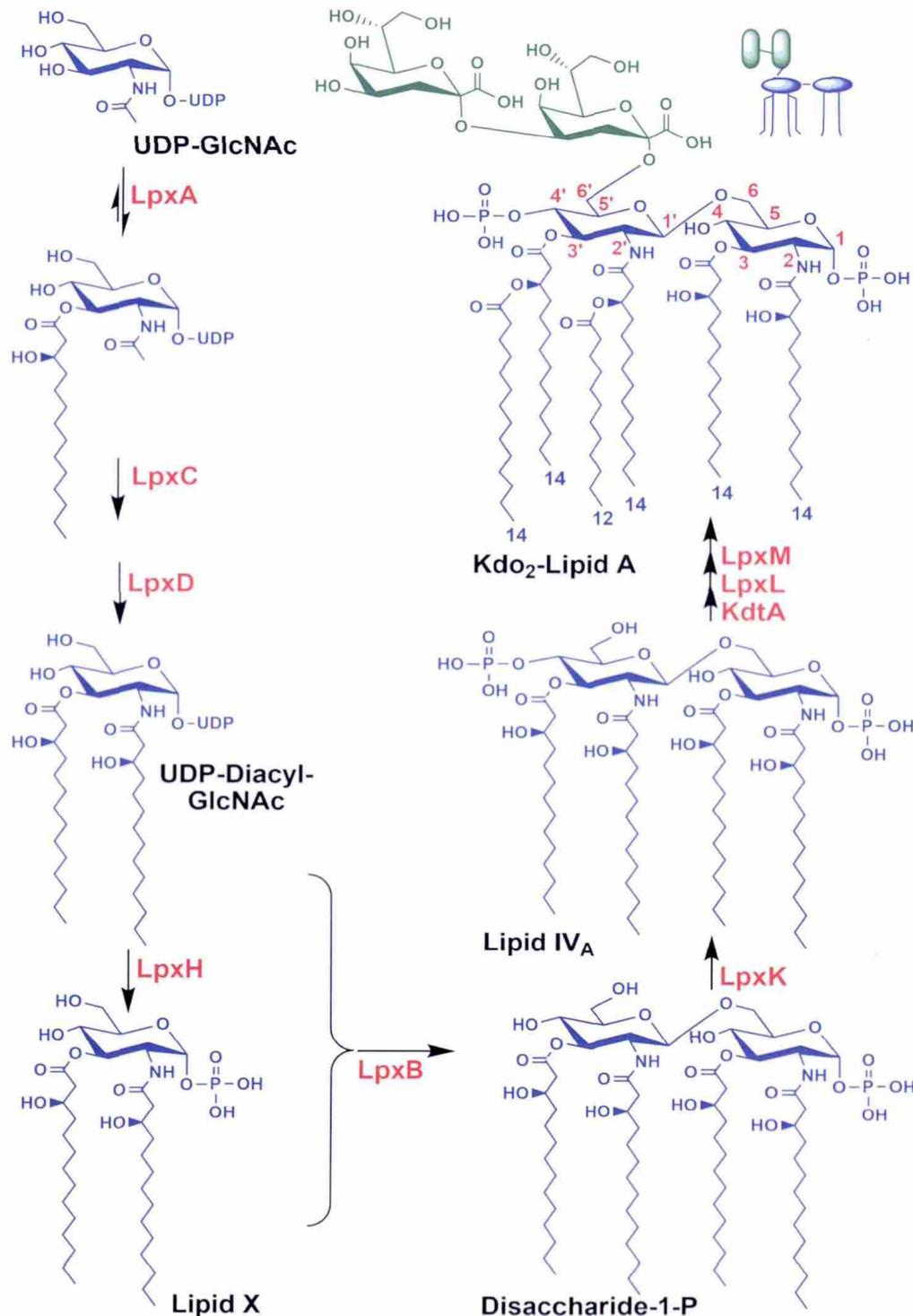
3 内毒素分子结构多样性

为适应不断变化的外界环境, 一些革兰氏阴性细菌进化出改变内毒素分子结构的机制。由于内毒素的主要活性成分是 Kdo₂-lipid A 基团, 所以有关 Kdo₂-lipid A 分子结构多样性的研究比较集中。许多革兰氏阴性菌的基因组中都存在像大肠杆菌一样编码合成 Kdo₂-lipid A 的 9 个酶的基因, 所以内毒素分子结构的改变主要由其它基因编码的酶引起。这些能改变内毒素分子结构的酶多数位于内膜, 但也有位于外膜的。

不同细菌内毒素分子脂肪酸链的数目和长度会有差异。固氮菌内毒素分子的 2' 位上有 1 条含有 32 个碳的超长次级脂肪酸, 有利于其生存在豆科植物根部^[13]。低温条件下, 大肠杆菌中的 LpxP^[14]取代 LpxL 在 Kdo₂-lipid A 的 2' 位上加了 1 条不饱和 C16 次级脂肪酸, 而弗朗西斯菌中的 LpxD2^[15]取代 LpxD1 在内毒素分子的 2 和 2' 位上加了 1 条较短

的 3-OH 脂肪酸。有氧条件下,沙门氏菌细胞内膜上的酶 LpxO 以 Fe^{2+} 和 α -酮戊二酸为辅助因子在 3'位的次级脂肪酸链上引入 1 个羟基^[16]。存在高浓

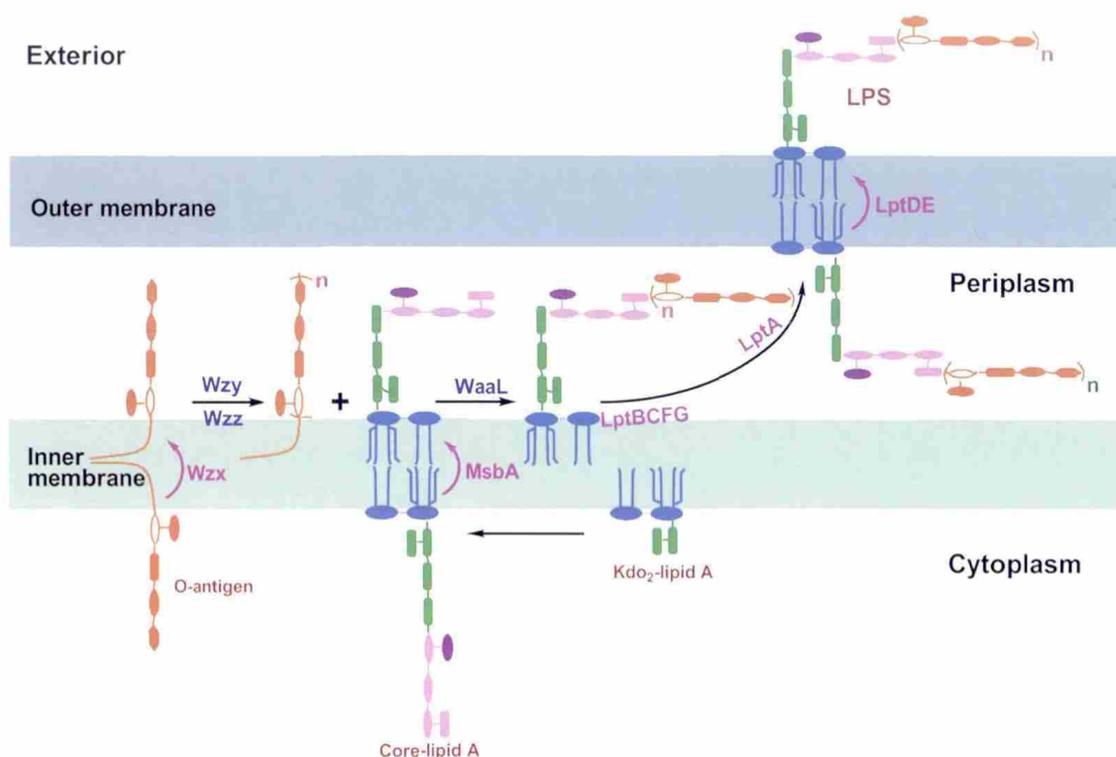
度 Ca^{2+} 的情况下,沙门氏菌和幽门螺旋杆菌中存在 LpxR 可以去除内毒素分子 3'位上的脂肪酸链^[17]。不同细菌内毒素分子上的磷酸基团会被修饰。



LpxA、LpxC 和 LpxD 是可溶性蛋白;LpxH 和 LpxB 是外周膜蛋白;LpxK、KdtA、LpxL 和 LpxM 是整合膜蛋白,其活性位点分布在内膜内侧。两个氨基葡萄糖基团周围的红色数字标记了其碳原子的位置。脂肪酸链底部的蓝色数字表示其中碳原子数目。

图 1 大肠杆菌内毒素分子中 Kdo₂-lipid A 部分的生物合成途径

Fig. 1 Constitutive pathway for Kdo₂-lipid A biosynthesis in *E. coli*.



图中 LPS 的类脂 A、内核心糖、外核心糖和 O-antigen 部分分别用蓝色、绿色、紫色和橘色表示。关键合成酶和转运酶分别用蓝色和紫色显示。

图 2 大肠杆菌内毒素分子的合成及跨膜转运示意图

Fig. 2 Biosynthesis and transport of endotoxin molecules in *E. coli*.

弗朗西斯菌、根瘤菌和幽门螺旋杆菌的 LpxE 能特异性地去除内毒素分子 1 位上的磷酸基团^[18]。有氧条件下,根瘤菌外膜蛋白 LpxQ 可以在 LpxE 脱 1 位磷酸的基础上将氨基葡萄糖转变为 2-氨基葡萄糖酸^[19]。Kdo₂-lipid A 分子 4' 位的磷酸基团可以被在弗朗西斯菌发现的磷酸酶 LpxF 特异性地去除^[20]。LpxF 缺失突变的弗朗西斯菌不再具有侵染小鼠的能力,说明内毒素分子结构的修饰与细菌的致病能力密切相关^[21]。LpxT 利用十一异戊烯醇焦磷酸为供体在 Kdo₂-lipid A 基团 1 位磷酸基团上添加第二个磷酸基团形成焦磷酸结构^[22]。钩端螺旋体中 LmtA 可以将 S-腺苷甲硫氨酸的甲基转移至 Kdo₂-lipid A 的 1 位磷酸基团上^[23]。沙门氏菌 EptA 在 Kdo₂-lipid A 基团的 1 位磷酸基团上添加磷酸乙醇胺^[24],其表达受 PmrA-PmrB 二元系统调控^[25]。PmrB 是位于细胞膜上的感受蛋白,而 PmrA 是位于细胞质内的响应蛋白。PmrB 可以感受环境中高浓度的 Fe³⁺和低 pH,并通过 PmrA 激活特定基因的转录。幽门螺旋杆菌 EptA 在 Kdo₂-lipid A 分子的 1 位上用磷酸乙醇胺取代了原来的磷酸基团^[26]。幽门螺旋杆菌中还存在

一个具有双重功能的 EptC,它不仅在 Kdo₂-lipid A 分子的 1 位或 4' 上加磷酸乙醇胺,而且在鞭毛蛋白 FlgG 也能添加磷酸乙醇胺^[27]。ArnT 将 L-Ara4N 从特定供体转移至内毒素分子 1 位或 4' 位的磷酸基团上^[28]。弗朗西斯菌的 1 位磷酸基团被半乳糖胺基团用同样的机制所修饰,ArnT 的同源蛋白 FlmK 催化完成半乳糖胺基团的转移^[29]。

内毒素分子的 Kdo 基团也可以被修饰。固氮菌中 RgtA 和 RgtB 可以分别在 Kdo₂-lipid A 分子上的外 Kdo 基团上加一个半乳糖醛酸(GalA)^[30];大肠杆菌中 EptB 也可以在 Kdo'-lipid A 分子上的外 Kdo 基团上加一个磷酸乙醇胺^[31]。

位于细胞外膜可以改变内毒素分子结构的酶主要有 PagP 和 PagL。沙门氏菌中位于细胞外膜的酰基转移酶 PagP 可以将磷脂的 C16 碳脂肪酸链转移到内毒素分子的 2 位脂肪酸链上,形成 1 条次级脂肪酸链。PagP 产生的含有 7 条脂肪酸链的内毒素可以干扰 TLR4 的识别,使细菌对阳离子抗菌肽产生抗性^[32]。PagP 的活性位点朝向细胞外膜外侧^[33]。通常情况下 PagP 在细胞膜中表达水平低且没有活

性。当外膜外层结构遭到破坏而外膜渗透性增加时,外膜内层的磷脂会向外膜外侧转运,为 PagP 提供脂肪酸供体,同时 PagP 被迅速激活,修饰内毒素分子的结构来快速修复外膜渗透性。PagP 的转录水平受 PhoP-PhoQ 调控^[34]。PhoQ 是位于细胞膜上的感受蛋白,而 PhoP 是位于细胞质内的响应蛋白。PhoQ 可以感受环境中阳离子抗菌肽、低 pH 和低浓度的二价阳离子等。PagL 是细胞外膜上的一种脱酰基酶,能特异性地水解去除内毒素分子 3 位上的脂肪酸链,使其不被 TLR4 识别,有利于细菌躲避宿主免疫系统的攻击^[35]。PagL 的蛋白结构与 PagP 类似,也受 PhoP-PhoQ 二元系统和细菌外膜渗透性的调控。沙门氏菌 Kdo₂-lipid A 分子上 L-Ara4N 的存在可以抑制 PagL 的活性^[36]。PagL 细胞外侧一些特定的氨基酸序列可以识别 L-Ara4N 修饰的 Kdo₂-lipid A,而活性位点之间相互结合形成二聚体可能是

PagL 失活的原因^[37]。

4 内毒素研究的应用前景

内毒素分子能够通过 TLR4/MD2 刺激宿主先天性免疫系统,因此内毒素结构修饰的研究可为细菌疫苗和疫苗佐剂的开发奠定基础。一方面可以通过优化其结构开发疫苗佐剂^[38],另一方面可以将一些革兰氏阴性病原菌的内毒素分子结构优化来开发减毒疫苗^[39]。由于内毒素分子位于细胞表层,它在维持革兰氏阴性细菌细胞外膜渗透性和完整性中起主要作用。所以,通过定向改造内毒素分子结构,可以改善革兰氏阴性工业生产菌的细胞膜通透性,提高其生产效率。由于内毒素分子通过影响细菌细胞外膜的完整性来决定细菌的存亡,其合成和转运过程中所涉及到的各种关键蛋白可以被作为靶点来开发新型抗菌素^[40]。

参考文献:

- [1] WANG X,Quinn P J. Lipopolysaccharide;Biosynthetic pathway and structure modification [J]. **Progress in Lipid Research**, 2010,49:97-107.
- [2] Ellis T N,Kuehn M J. Virulence and immunomodulatory roles of bacterial outer membrane vesicles[J]. **Microbiology Molecular Biology Review**,2010,74:81-94.
- [3] Maeshima N,Fernandez R C. Recognition of lipid A variants by the TLR4-MD-2 receptor complex [J]. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**,2013;3:3.
- [4] Opiyo S O,Pardy R L,Moriyama H. Evolution of the Kdo₂-lipid A biosynthesis in bacteria [J]. **BMC Evolution Biology**, 2010,10:362-375.
- [5] Williams A H,Raetz C R. Structural basis for the acyl chain selectivity and mechanism of UDP-N-acetylglucosamine acyltransferase[J]. **Proceedings of the National Academy of Sciences of USA**,2007,104:13543-13550.
- [6] Bartling C M,Raetz C R. Crystal structure and acyl chain selectivity of *Escherichia coli* LpxD,the N-acyltransferase of lipid A biosynthesis[J]. **Biochemistry**,2009,48:8672-8683.
- [7] Langklotz S,Baumann U,Narberhaus F. Structure and function of the bacterial AAA protease FtsH[J]. **Biochimica et Biophysica Acta**,2012,1823:40-48.
- [8] Langklotz S,Schakermann M,Narberhaus F. Control of lipopolysaccharide biosynthesis by FtsH-mediated proteolysis of LpxC is conserved in enterobacteria but not in all gram-negative bacteria[J]. **Journal of Bacteriology**,2011,193:1090-1097.
- [9] Doshi R,Ali A,Shi W,et al. Molecular disruption of the power stroke in the ATP-binding cassette transport protein MsbA[J]. **The Journal of Biological Chemistry**,2013,288:6801-6813.
- [10] Islam S T,Eckford P D,Jones M L,et al. Proton-dependent gating and proton uptake by wx support o-antigen-subunit antiport across the bacterial inner membrane[J]. **MBio**,2013,4(5). doi:p11:e00678-13. 10.1128/mBio.00678-13.
- [11] Villa R,Martorana AM,Okuda S,et al. The *Escherichia coli* Lpt transenvelope protein complex for lipopolysaccharide export is assembled via conserved structurally homologous domains[J]. **Journal of Bacteriology**,2013,195:1100-1108.
- [12] Okuda S,Freinkman E,Kahne D. Cytoplasmic ATP hydrolysis powers transport of lipopolysaccharide across the periplasm in *E. coli*[J]. **Science**,2012,338:1214-1217.

- [13] Haag A F, Wehmeier S, Muszyński A, et al. Biochemical characterization of *Sinorhizobium meliloti* mutants reveals gene products involved in the biosynthesis of the unusual lipid A very long-chain fatty acid [J]. **Journal of Biological Chemistry**, 2011, 286: 17455–17466.
- [14] Vorachek –Warren M K, Carty S M, Lin S, et al. An *Escherichia coli* mutant lacking the cold shock –induced palmitoleoyltransferase of lipid A biosynthesis: absence of unsaturated acyl chains and antibiotic hypersensitivity at 12 degrees C [J]. **Journal of Biological Chemistry**, 2002, 277: 14186–14193.
- [15] Li Y, Powell D A, Shaffer S A, et al. LPS remodeling is an evolved survival strategy for bacteria[J]. **Proceedings of the National Academy of Sciences of USA**, 2012, 109: 8716–8721.
- [16] Gibbons H S, Reynolds C M, Guan Z, et al. An inner membrane dioxygenase that generates the 2–hydroxymyristate moiety of *Salmonella lipid A*[J]. **Biochemistry**, 2008, 47: 2814–2825.
- [17] Rutten L, Mannie J P, Stead C M, et al. Active–site architecture and catalytic mechanism of the lipid A deacylase LpxR of *Salmonella typhimurium*[J]. **Proceedings of the National Academy of Sciences of USA**, 2009, 106: 1960–1964.
- [18] Wang X, Karbarz M J, McGrath S C, et al. MsbA transporter–dependent lipid A 1–dephosphorylation on the periplasmic surface of the inner membrane: topography of *Francisella novicida* LpxE expressed in *Escherichia coli* [J]. **Journal of Biological Chemistry**, 2004, 279: 49470–49478.
- [19] Que–Gewirth N L S, Karbarz M J, Kalb S R, et al. Origin of the 2–amino–2–deoxy–gluconate unit in *Rhizobium leguminosarum* lipid A. Expression cloning of the outer membrane oxidase LpxQ [J]. **Journal of Biological Chemistry**, 2003, 278: 12120–12129.
- [20] Wang X, McGrath S C, Cotter R J, et al. Expression cloning and periplasmic orientation of the *Francisella novicida* lipid A 4′–phosphatase LpxF[J]. **Journal of Biological Chemistry**, 2006, 281: 9321–9330.
- [21] Wang X, Ribeiro A A, Guan Z, et al. Attenuated virulence of a *Francisella* mutant lacking the lipid A 4′–phosphatase [J]. **Proceedings of the National Academy of Sciences of USA**, 2007, 104: 4136–4141.
- [22] Herrera C M, Hankins J V, Trent M S. Activation of PmrA inhibits LpxT–dependent phosphorylation of lipid A promoting resistance to antimicrobial peptides[J]. **Molecular Microbiology**, 2010, 76: 1444–1460.
- [23] Boon Hinckley M, Reynolds C M, Ribeiro A A, et al. A *Leptospira interrogans* enzyme with similarity to yeast Ste14p that methylates the 1–phosphate group of lipid A[J]. **Journal of Biological Chemistry**, 2005, 280: 30214–30224.
- [24] Lee H, Hsu FF, Turk J. The PmrA–regulated pmrC gene mediates phosphoethanolamine modification of lipid A and polymyxin resistance in *Salmonella enterica*[J]. **Journal of Bacteriology**, 2004, 186: 4124–4133.
- [25] Winfield M D, Groisman E A. Phenotypic differences between *Salmonella* and *Escherichia coli* resulting from the disparate regulation of homologous genes[J]. **Proceedings of the National Academy of Sciences of USA**, 2004, 101: 17162–17167.
- [26] Tran A X, Whittimore J D, Wyrick P B, et al. The lipid A 1–phosphatase of *Helicobacter pylori* is required for resistance to the antimicrobial peptide polymyxin[J]. **Journal of Bacteriology**, 2006, 188: 4531–4541.
- [27] Cullen T W, Trent M S. A link between the assembly of flagella and lipooligosaccharide of the Gram–negative bacterium *Campylobacter jejuni*[J]. **Proceedings of the National Academy of Sciences of USA**, 2010, 107: 5160–5165.
- [28] Yan A, Guan Z, Raetz C R. An undecaprenyl phosphate –aminoarabinose flippase required for polymyxin resistance in *Escherichia coli*[J]. **Journal of Biological Chemistry**, 2007, 282: 36077–36089.
- [29] Wang X, Ribeiro A A, Guan Z, et al. Identification of undecaprenyl phosphate–beta–D– galactosamine in *Francisella novicida* and its function in lipid A modification[J]. **Biochemistry**, 2009, 48: 1162–1172.
- [30] Kanjilal–Kolar S, Basu S S, Kanipes M I, et al. Expression cloning of three *Rhizobium leguminosarum* lipopolysaccharide core galacturonosyltransferases[J]. **Journal of Biological Chemistry**, 2006, 281: 12865–12878.
- [31] Reynolds C M, Kalb S R, Cotter R J, et al. A phosphoethanolamine transferase specific for the outer 3–deoxy–D–manno–octulosonic acid residue of *Escherichia coli* lipopolysaccharide. Identification of the eptB gene and Ca²⁺ hypersensitivity of an eptB deletion mutant[J]. **Journal of Biological Chemistry**, 2005, 280: 21202–21211.
- [32] Bishop R E, Gibbons H S, Guina T, et al. Transfer of palmitate from phospholipids to lipid A in outer membranes of gram–negative bacteria[J]. **EMBO Journal**, 2000, 19: 5071–5080.
- [33] Hwang P M, Choy W Y, Lo E I, et al. Solution structure and dynamics of the outer membrane enzyme PagP by NMR [J].

- Proceedings of the National Academy of Sciences of USA**, 2002, 99: 13560–13565.
- [34] Guo L, Lim K B, Gunn J S, et al. Regulation of lipid A modifications by *Salmonella typhimurium* virulence genes phoP–phoQ[J]. **Science**, 1997, 276: 250–253.
- [35] Kawasaki K, Ernst R K, Miller S I. 3-O-deacylation of lipid A by PagL, a PhoP/PhoQ-regulated deacylase of *Salmonella typhimurium*, modulates signaling through Toll-like receptor 4[J]. **Journal of Biological Chemistry**, 2004, 279: 20044–20048.
- [36] Kawasaki K, China K, Nishijima M. Release of the lipopolysaccharide deacylase PagL from latency compensates for a lack of lipopolysaccharide aminoarabinose modification-dependent resistance to the antimicrobial peptide polymyxin B in *Salmonella enterica*[J]. **Journal of Bacteriology**, 2007, 189: 4911–4919.
- [37] Rutten L, Geurtsen J, Lambert W, et al. Crystal structure and catalytic mechanism of the LPS 3-O-deacylase PagL from *Pseudomonas aeruginosa*[J]. **Proceedings of the National Academy of Sciences of USA**, 2006, 103: 7071–7076.
- [38] Han Y, Li Y, Chen J, et al. Construction of monophosphoryl lipid A producing *Escherichia coli* mutants and comparison of immuno-stimulatory activities of their lipopolysaccharides[J]. **Marine Drugs**, 2013, 11: 363–376.
- [39] Kong Q, Six D A, Roland K L, et al. Salmonella synthesizing 1-monophosphorylated lipopolysaccharide exhibits low endotoxic activity while retaining its immunogenicity[J]. **Journal of Immunology**, 2011, 187: 412–423.
- [40] Zhang J, Zhang L, Li X, et al. UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-N-acetylglucosamine deacetylase (LpxC) inhibitors: a new class of antibacterial agents[J]. **Current Medicinal Chemistry**, 2012; 19(13): 2038–50.

科技信息

日本修订食品卫生法施行规则及相关条款

8月6日,日本厚生劳动省发布食安输发0806第2号通知,对食品卫生法施行规则(省令)和食品、添加剂等规格标准(告示)进行补充修订。

1. 省令有关:根据食品卫生法第10条规定,省令附表1中增加3-乙基嘧啶和嘧霉胺。自发布之日起实施。

2. 告示有关:(1)设定了农药三唑苯胺除草剂(Ipfencarbazone)、噻唑菌胺(Ethaboxam)、盐酸杀螨脒(Formetanate hydrochloride)、硅氟唑(Simeconazolezole)、双苯氟脲(Novaluron)、嘧霉胺(Pyrimethanil)、氟啶虫酰胺(Flonicamid)和苯噻菌胺酯(Benthiavalicarb-isopropyl)的残留限量标准值。(2)设定1中3-乙基嘧啶和嘧霉胺的成分规格和使用标准。自发布之日起实施,农药盐酸杀螨脒和嘧霉胺自2014年2月6日起实施。(来源:日本厚生劳动省)

[信息来源]国家质量监督检验检疫总局. 日本修订食品卫生法施行规则及相关条款 [EB/OL]. (2013-9-17). http://jckspaqj.aqsiq.gov.cn/wxst/gwffg/201308/t20130823_374030.htm.

美国批准螺旋藻提取物用于糖果和口香糖

8月13日美国FDA发布通告,应Mars公司的请求,修订色素添加剂条例,批准螺旋藻提取物用于糖果和口香糖。该螺旋藻提取物来自蓝藻钝顶螺旋藻。

FDA认为,将该螺旋藻提取物用于糖果与口香糖是安全的,不会对人的健康构成威胁,而且在应用时还会达到相应的生产技术要求。最新修订内容于2013年9月13日生效。

[信息来源]国家质量监督检验检疫总局. 美国批准螺旋藻提取物用于糖果和口香糖 [EB/OL]. (2013-9-17). http://jckspaqj.aqsiq.gov.cn/wxst/gwbz/201309/t20130904_375938.htm