

DOI:10.13350/j.cjpb.231006

• 论著 •

# 结核分枝杆菌 fadA2 蛋白的生物信息学分析<sup>\*</sup>

王晓强<sup>1</sup>, 王文涛<sup>1</sup>, 刘畅<sup>2</sup>, 席志阳<sup>1</sup>, 苏继营<sup>1</sup>, 冯敏<sup>2</sup>, 付玉荣<sup>2</sup>, 伊正君<sup>1\*\*</sup>

(1. 潍坊医学院医学检验学院, 山东潍坊 261053; 2. 潍坊医学院基础医学院)

**【摘要】** 目的 应用生物信息学方法分析结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb) Rv0243 基因编码蛋白 fadA2 的结构和功能。方法 从 NCBI 网站中查询 Rv0243 基因及其编码蛋白的基本信息; 使用 ProtParam、ProtScale、NLStradamus、PSORT 预测 fadA2 蛋白的理化性质、核定位信号、亚细胞定位; 使用 NetNGlyc、NetPhos 3.1 Servera、SOPMA、SWISS MODEL 预测修饰位点、二级结构并构建三级结构模型; 使用 NCBI-BLAST、MEGA 进行同源性分析并构建进化树; 使用 IEDB、SYFPEITHI 预测抗原表位; 使用 STRING、PubMed 数据库预测蛋白相互作用网络及相关功能。结果 Rv0243 基因长 1 323 bp, 其编码的 fadA2 蛋白包含 440 个氨基酸, 为亲水性蛋白, 主要定位在细胞质和线粒体; 该蛋白富含磷酸化位点, 含有丰富的 B 细胞及 T 细胞抗原表位; 其互作蛋白主要参与脂质代谢过程。结论 fadA2 蛋白为结构稳定的亲水性蛋白, 有多个磷酸化位点和多个抗原表位, 并与多个脂代谢相关蛋白相互作用, 有望成为结核病诊断及治疗的有效靶点。

**【关键词】** 结核分枝杆菌; Rv0243; fadA2 蛋白; 生物信息学分析

**【中图分类号】** R378.91

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2023)10-1141-06

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Oct;18(10):1141-1146.]

## Bioinformatic analysis of the fadA2 protein of *Mycobacterium tuberculosis*

WANG Xiaoqiang<sup>1</sup>, WANG Wentao<sup>1</sup>, LIU Chang<sup>2</sup>, XI Zhiyang<sup>1</sup>, SU Jiying<sup>1</sup>, FENG Min<sup>2</sup>, FU Yurong<sup>2</sup>, YI Zhengjun<sup>1</sup> (1. School of Medical Laboratory, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong, China; 2. School of Basic Medicine Sciences, Weifang Medical University)<sup>\*\*</sup>

**【Abstract】** **Objective** To analyze the structure and function of Rv0243 gene and its encoding fadA2 protein of *Mycobacterium tuberculosis* by bioinformatics method. **Methods** The basic information of Rv0243 gene and its encoding protein were queried from NCBI website, and the ORF Finder was used to view the open reading framework. ProtParam, ProtScale, NLStradamus and PSORT were applied to predict the physicochemical property, nuclear localization signals and subcellular localization of fadA2 protein. NetNGlyc, NetPhos 3.1 Servera and SOPMA were utilized to predict the modification site and secondary structure of fadA2 protein. SWISS MODEL was exploited to build a tertiary structure model. NCBI BLAST and MEGA were employed to analyze the homology of fadA2 protein and construct an evolutionary tree. IEDB and SYFPEITHI analysis were carried out to predict the epitope of fadA2 protein. STRING and PubMed database were applied to predict the interaction network and related functions of fadA2 protein. **Results** The length of Rv0243 gene is 1 323 bp, and the encoded fadA2 protein contains 440 amino acids. The molecular formula of fadA2 protein is C<sub>2014</sub>H<sub>3241</sub>N<sub>589</sub>O<sub>624</sub>S<sub>13</sub>, which is a hydrophilic protein. The protein is mainly located in the cytoplasm and mitochondria. The protein includes 3 glycosylation sites and 38 phosphorylation sites, and its secondary structure includes α-helices (42.5%), β-Folding (12.5%), β-Corner (6.82%) and irregular curl (38.18%). The protein is highly homologous to acetyl-CoA C-acetyltransferase in *M. canettii*. The protein is endowed with abundant B-cell and T-cell antigenic epitopes, and its interacting proteins are Rv0914c, fadA4, fadB, fadB2, fadE1, etc., which are mainly involved in lipid metabolism.

**Conclusion** According to bioinformatics analysis, the fadA2 protein encoded by the Rv0243 gene is a stable hydrophilic protein. It possesses multiple phosphorylation sites and antigenic epitopes, and it interacts with various lipid metabolism-related proteins. These findings suggest that the fadA2 protein has the potential to be an effective target for the diagnosis and treatment of tuberculosis.

**【Key words】** *Mycobacterium tuberculosis*; Rv0243; fadA2 protein; bioinformatics

\* 【基金项目】 山东省自然科学基金面上项目(No. ZR2021MH401); 山东省重大基础研究资助项目(No. ZR2018ZC1054)。

\*\* 【通讯作者】 伊正君, E-mail: fuyizhengjun@163.com

【作者简介】 王晓强(1998-), 男, 山东潍坊人, 硕士研究生。研究方向: 临床检验诊断学。E-mail: 17861203159@163.com

结核病由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)感染引起,是仅次于新冠肺炎的第二大传染病。新冠肺炎大流行严重影响了结核病的防治,导致近年结核患者死亡人数增加,其关键原因就是患者得不到及时的诊断和治疗<sup>[1]</sup>。为了提高结核病的诊治效率,亟待寻找新的结核病诊断和治疗靶点。

Mtb 感染机体后,为了在不适的环境中生存,通过调控宿主细胞的脂质代谢创造良好的生长环境<sup>[2]</sup>。临床研究表明,肺结核患者的脂质代谢及血脂水平会发生显著变化,并与机体的免疫状态相关<sup>[3-4]</sup>。Mtb 的 fadA 蛋白家族是调控脂质代谢的关键因子,目前已证实 Mtb 感染后 fadA 和 fadA5 蛋白会分别通过影响宿主的脂肪酸代谢和胆固醇代谢来促进 Mtb 存活,而且是抗结核诊断和治疗的潜在靶点<sup>[5-6]</sup>。Rv0243 基因编码的 fadA2 蛋白作为乙酰辅酶 A-乙酰基转移酶(acetyl-CoA acetyltransferase)与脂代谢密切相关,Rv0243 基因突变会影响 Mtb 的致病性,但其具体机制尚不十分清楚<sup>[7]</sup>。本研究通过生物信息学方法预测分析 fadA2 蛋白的结构与功能,以期作为结核病诊断及治疗的新靶点。

## 材料与方法

### 1 材料

进入 NCBI 网站,在 All Databases 搜索框检索 Rv0243。基因 Rv0243(又称 fadA2 基因)ID 为 886682,其编码 fadA2 蛋白,对应的 fadA 家族还包括:fadA, fadA3, fadA4, fadA5, fadA6。该基因组 NCBI 登录号为 NC\_000962.3,蛋白质编号为 NP\_214757.1。

fadA2 蛋白具有 440 个氨基酸,其序列为:MAPAAKNTSQRRRVAVLGGNRIPFARSDGAYADASNQDMFTAALSGLVDRFGLAGERLDMVVG GAVLKHSRDFNLMRECVLGSELSPTYTPAFDLQQ ACGTGLQAAIAAADGIAAGRYEVAAAGGVDTT SDPPIGLGDDLRTLLKLRRSRNVQLKLVGTL PASLGVEIPANSEPRTGLSMGEHAAVTAKQMGI KRVDQDELAASHRNMADA YDRGFFDDLVSPF LGLYRDDNLRPNSSVEKLATLRPVFGVKAGDA TMTAGNSTPLTDGASVALLASEQWAEAHSLAP LAYLVDAAETAADVNGNDGLLMAPTYAVPRL LARNGLSLQDFDFYEIHEAFASVVLAHLAAWES EYECKRRLGLDAALGSIDRSKLNVNGSSLAAUGH PFAATGGRILAQTAKQLAEKKAACKGGGPLRG LISICAAGGQGVAAILEA。

### 2 方法

#### 2.1 Rv0243 基因分析 通过 Rv0243 基因的 NCBI

登录号(NC\_000962.3)查找出该基因序列,然后再点击进入 ORF Finder 在线分析该基因的开放阅读框架。

**2.2 fadA2 蛋白的理化性质分析** 利用 Protparam 和 ProtScale 分析 fadA2 蛋白氨基酸序列的理化性质。

**2.3 fadA2 蛋白亚细胞定位分析** 采用 NLStradamus 和 PSORT 分析 fadA2 蛋白的核定位信号及亚细胞定位。

**2.4 fadA2 蛋白修饰位点及结构分析** 运用 NetNGlyc 在线预测 fadA2 糖基化位点;采用 NetPhos3.1Server 在线预测 fadA2 磷酸化位点;利用 SOPMA 和 SWISS-MODEL 分析 fadA2 蛋白的二级结构并构建三级结构。

**2.5 fadA2 蛋白同源性分析** 通过 NCBI-BLAST 进入 Protein BLAST,输入 fadA2 蛋白氨基酸序列进行同源分析,并采用 MEGA 软件构建进化树。

**2.6 fadA2 蛋白的抗原表位分析** 使用 IEDB 预测 B 细胞的抗原表位,并通过 Chou & Fasman Beta-Turn, Emini Surface, Karplus & Schulz, Kolaskar & Tong-aonkar 和 Parker 分别预测 fadA2 蛋白的 β-转角、抗原表面可及性、柔韧性、抗原性及亲水性,寻找可能性最大的 B 细胞的抗原表位。采用 SYFPEITHI 预测 fadA2 蛋白的 T 细胞抗原表位。Mtb 是胞内寄生菌,CD4<sup>+</sup> T 细胞介导的细胞免疫在抗结核过程中发挥关键作用,其中主要的是 Th1 和 Th17 型细胞<sup>[8]</sup>。因此本研究主要预测 fadA2 蛋白的 HLA-DRB1 \* 0101、0301、0401、0701、1101、1501 这 6 种 HLA 基因分型对应的辅助性 T 细胞表位。

**2.7 fadA2 蛋白的相互作用网络预测** 将 fadA2 蛋白输入在 STRING 在线分析网站中“Proteins with Values”框,预测 fadA2 蛋白相互作用网络,并从 PubMed 中查询相关蛋白的生物学功能。

## 结 果

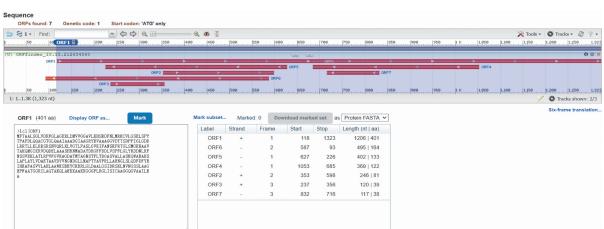
### 1 Rv0243 基因开放阅读框架分析

Rv0243 基因位于基因组 292 171~293 493 位置,总长 1 323 bp。Rv0243 基因总共有 7 个开放阅读框架并含有 7 段 ORF,最长的 ORF 为 1 206 bp 并可编码 401 个氨基酸(图 1)。

### 2 fadA2 蛋白的理化性质分析

Protparam 分析显示 fadA2 蛋白的理论等电点 pI 为 6.20,带负电荷的蛋白质残基有 48 个,带正电荷的残基有 45 个;该蛋白的化学分子式为 C<sub>2014</sub>H<sub>3241</sub>N<sub>589</sub>O<sub>624</sub>S<sub>13</sub>,分子质量为 46.055 91 ku,原子总数为 6 481;该蛋白在 280 nm 紫外吸收峰值的吸光

度约 0.567 并且对应的消光系数约为 26 150;该蛋白的氨基酸序列占比居前四的分别是丙氨酸(16.4%)、亮氨酸(11.8%)、甘氨酸(10.0%)和精氨酸(6.8%);蛋白的脂肪族氨基酸指数为 90.89,不稳定性指数为 41.19,预测该蛋白较稳定;预测该蛋白的总平均亲水性为 -0.05,ProtScale 分析该蛋白表现为亲水性(图 2)。



中抗原可塑性、 $\beta$ -转角、抗原表面可及性、柔韧性、抗原性及亲水性,结果如图5。图中黄色区域表示此段序列对应的特性大于整体基线,黄色区域越高则对应的特性越强,而且越容易与抗体结合。结果表明 fadA2 蛋白的 11 个 B 细胞表位均易与抗体结合,该抗原可作为良好的 B 细胞抗原靶点。

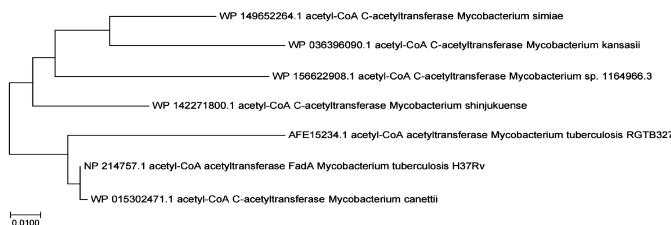


图 4 fadA2 蛋白进化树  
Fig. 4 Phylogenetic tree of fadA2 protein



A 线性表位预测结果 B  $\beta$ -转角预测结果 C 表面可及性预测结果 D 柔韧性预测结果 E 抗原性预测结果 F 亲水性预测结果。

图 5 fadA2 蛋白的 B 细胞抗原表位预测

A Bepipred linear epitope prediction 2.0 results B Beta-turn prediction results C Surface accessibility prediction results D Flexibility prediction results E Antigenicity results F Hydrophilicity prediction results.

Fig. 5 Prediction of B cell epitopes of fadA2 protein

采用 SYFPEITHI 在线预测分析辅助型性 T 细胞抗原表位,结果如表 2。其中 HLA-DRB1 \* 0101>22 分以上的有 65 个,HLA-DRB1 \* 0301>22 分以上的有 9 个,HLA-DRB1 \* 0401>22 分以上的有 22 个,HLA-DRB1 \* 0701>22 分以上的有 29 个,HLA-DRB1 \* 1101>22 分以上的有 3 个,HLA-DRB1 \* 1501>22 分以上的有 26 个。表明该蛋白具有丰富的辅助性 T 细胞抗原表位,HLA-DRB1 \* 0101、0401、0701、1501 对应的表位数最多。对上述 4 个表型作进一步分析,预测得分最高的氨基酸序列可作为候选 Th 表位,结果如表 3。

表 1 fadA2 蛋白 B 细胞抗原表位预测  
Table 1 Prediction B cell antigenic epitopes of fadA2 protein

序号 Serial number	起始氨基酸位点 Starting amino acid sites	序列 Serials
1	5	AKNTSQTR
2	26	ARSDGAYADA
3	54	LAGE
4	133	PIGLGDDLRRRTLLKLRSSRSNVOR LKLVGTLPASLGVEIPANSEPRT
5	196	IKRVDQ
6	217	DRGFFDDLVs
7	230	GLYRDDNLRPNSSVEKLATLR PVFGVKAGD
8	305	DYVNGNDG
9	330	LSLQ
10	356	ESEEYCKRRLGLDAALGSIDR
11	409	EKKAAKKGGG

表 2 预测的 fadA2 蛋白 Th 细胞表位信息  
Table 2 Predicted Th-cell epitope information for fadA2 protein

MHC-II类分子亚型 MHC-II molecular subtypes	SYFPEITHI 表位数(得分) Number of SYFPEITHI table positions (score)
HLA-DRB1 * 0101	65(22-33)
HLA-DRB1 * 0301	9(22-35)
HLA-DRB1 * 0401	22(22-28)
HLA-DRB1 * 0701	29(22-32)
HLA-DRB1 * 1101	3(22-28)
HLA-DRB1 * 1501	26(22-34)

表 3 fadA2 蛋白 Th 表位综合预测分析  
Table 3 Comprehensive predictive analysis of Th epitopes  
of fadA2 protein

序号 Serial number	起始氨基酸位点 Starting amino acid sites	序列 Serials	SYFPEITHI 得分 SYFPEITHI score
1	12	RRRAVLGGNRIIPFA	33
2	38	QDMFTAALSGLVDRF	32
3	218	RGFFDDLVSPFLGLY	32
4	222	DDLVPSPFLGLYRDDN	34
5	240	NSSVEKLATLRPVFG	32
6	346	SVVLAHLAAWESEYY	32
7	417	GGPLRGLISICAAGG	32

## 7 蛋白质的相互作用网络预测

STRING 在线分析软件预测 fadA2 蛋白在功能上可能与 Rv0914c、fadA4、fadB、fadB2、fadE1、fadE13、fadE2、fadE23、accA1 和 sucD 相关联(图 6)。利用 Pubmed 查询,fadB2( $\beta$ -羟丁酰辅酶 A 脱氢酶)参与脂肪酸  $\beta$  氧化过程;fadE(脂肪酰辅酶 A 脱氢酶)以脂肪酰辅酶 A 酯为底物催化脂肪酸代谢;sucD( $\alpha$  链琥珀酸辅酶)可参与三羧酸循环;accA1 可能参与以甲基巴豆酰辅酶 A 为底物的支链氨基酸分解代谢。表明 fadA2 蛋白的功能与脂质代谢密不可分。

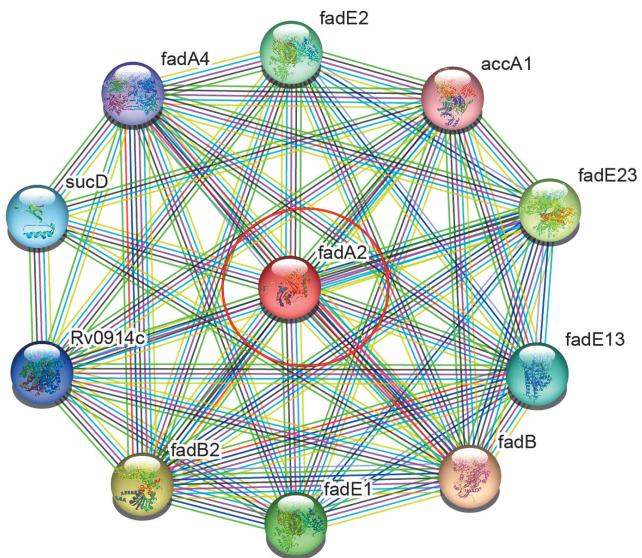


图 6 fadA2 蛋白的蛋白质相互作用网络  
Fig. 6 Protein interaction network of fadA2 protein

## 讨 论

Mtb 的细胞壁中脂质成分约占 60%，且大多数 Mtb 的长期存活依赖于来自宿主的脂质及代谢反应产物如脂肪酸类和胆固醇。脂肪酸和胆固醇本身及其代谢产物成分(如乙酰辅酶 A、丙酮酸等)都可影响 Mtb 的存活及毒性，缺乏调控脂质代谢相关基因的 Mtb 势必难以存活<sup>[9]</sup>。Mtb 会严重导致宿主细胞脂代谢紊乱，营造利于自身的生存环境，因此研究 Mtb 影响脂代谢的机制并寻找与之相关的抗原靶标至关重要。

本研究选择脂代谢相关蛋白 fadA 家族中的 fadA2 为对象,利用多种生物信息学工具对蛋白的性质、结构、功能等进行分析。结果显示 fadA2 为亲水性蛋白,氨基酸序列主要由脂肪族氨基酸如丙氨酸、甘氨酸、精氨酸和亮氨酸组成,可能与脂质代谢途径相关联<sup>[10]</sup>。通过亚细胞定位分析推测该蛋白可作用于线粒体参与能量转化过程并且通过囊泡途径进行信号的传递。磷酸化位点及结构分析显示,fadA2 的结构相对保守,其  $\alpha$ -螺旋和无规则卷曲分别占 42.5%、38.18% 并且是磷酸化位点主要富集区域,表明该蛋白会通过磷酸化改变  $\alpha$ -螺旋和无规则卷曲调控自身的活力与功能。Cecilia 等<sup>[7]</sup> 报道 fadA2 操纵子基因的突变会影响 BCG 的 PDIM、耐药性及毒力,推测该蛋白也可能与 Mtb 的毒性有联系,但目前鲜有针对 fadA2 蛋白具体功能研究的相关报道。

本研究通过相互作用蛋白网络进一步预测其功能, STRING 结果证明 fadA2 与多种脂代谢分子相关联, 如 fadA4、fadB、fadB2、fadE1 等, 其中 fadB2 在巨噬细胞的 pH 值环境下可利用 NADPH、NADH 将乙

酰乙酰 CoA 转化为  $\beta$ -羟丁酰辅酶 A 进而逆转脂肪酸降解<sup>[11]</sup>, 表明 fadB2 能够控制宿主细胞的脂质合成和脂肪酸延伸。通过 NCBI 查询 Mtb 的 fadA 蛋白家族包括 fadA、fadA2、fadA3、fadA4、fadA5 和 fadA6, 其中 fadA 和 fadA5 可利用宿主的脂代谢产物为自身谋求良好的生存环境。Atul 等<sup>[12]</sup> 报道 Mtb 自身不会产生胆固醇, 而 Rv3546 编码的 fadA5 作为一种疏解酶在胆固醇脂肪链的降解中起关键作用, 可催化外界中胆固醇侧链  $\beta$ -氧化过程中形成的酮辅酯疏解, 产生有助于 Mtb 存活的雄酮等代谢产物。Yang 等<sup>[6]</sup> 研究发现 Rv0859 编码的 fadA 蛋白是一种乙酰基转移酶, 可将乙酰 CoA 转化为乙酰乙酰 CoA, 通过降低宿主细胞中乙酰 CoA 的含量来抑制巨噬细胞组蛋白 H3K9 乙酰化及促炎因子 IL-6 的表达, 进而促进分枝杆菌的存活和结核肉芽肿坏死的进展。fadA 促进生成的乙酰乙酰 CoA 可能作为酮体合成和脂质积累的底物驱动宿主巨噬细胞泡沫化<sup>[13]</sup>, 具体机制图如图 7。图中可预测出 fadA2 蛋白潜在的功能, 为 fadA2 蛋白调控代谢的机制研究提供借鉴。

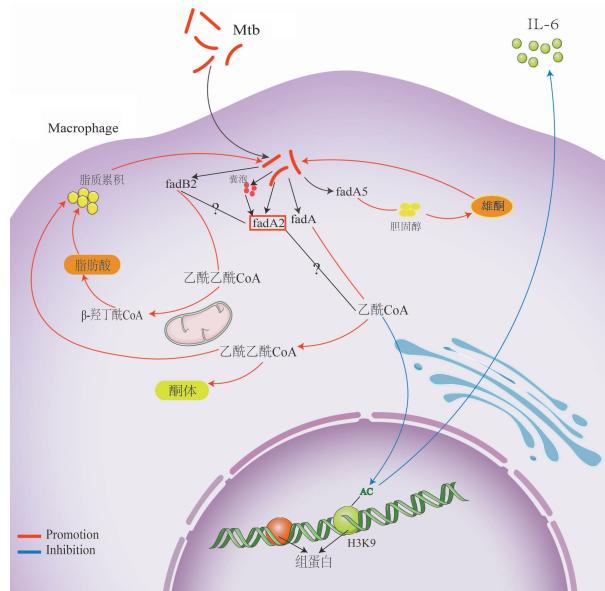


图 7 预测信号通路图  
Fig. 7 Predictive signal path diagram

乙酰 CoA 作为组蛋白乙酰化的底物在 Mtb 感染的巨噬细胞中可增加组蛋白乙酰化从而触发促炎细胞因子的表达,对调控机体的代谢及功能具备重要作用<sup>[14]</sup>。已有研究证明 Mtb 感染巨噬细胞后宿主-病原体的相互作用会通过改变组蛋白去乙酰化酶(HDACs)的转录组水平影响宿主的表观遗传特征,抑制 HDACs 会提高免疫细胞(如巨噬细胞、T 细胞等)组蛋白乙酰化修饰,进而促进免疫细胞的分化、炎症因子的分泌并抑制 Mtb 的生长<sup>[15-16]</sup>,因此 HDACs 可成为免疫疾病中潜在的治疗靶点。乙酰 CoA-乙酰基转

移酶可能会通过调控乙酰 CoA 影响细胞的组蛋白乙酰化,这为 fadA2 的致病机制研究提供了一种新思路。

蛋白序列的同源性分析显示, fadA2 与人类多种脂代谢相关蛋白酶之间的同源性为 39.9%, 表明该蛋白容易影响宿主细胞脂代谢途径。进化树显示 fadA2 与卡内蒂分枝杆菌中的乙酰 CoA-酰基转移酶起源于同一物种。B 细胞抗原表位分析显示有 5-12、26-35、133-179、217-226、230-259、356-379、409-418 等 11 组氨基酸位点, 通过 IEDB 工具证明这些位点都具有良好的  $\beta$ -转角、柔韧性、抗原可及性、亲水性、抗原性等天然结合抗体的优势。CD4 $^{+}$  T 细胞是抗结核的主要免疫细胞并且与 MHC-II 类分子呈递的抗原肽结合, 本研究针对结核病的特性筛选了常见的 MHC-II 类分子亚型 HLA-DRB1 \* 0101、0301、0401、0701、1101、1501, 最终分析表明该蛋白具有丰富的 B 细胞及辅助性 T 细胞抗原表位并可用来作为诊断及治疗结核的位点<sup>[17]</sup>。若是把 fadA2 蛋白作为候选的结核病诊断靶点或药物靶点, 在预测和筛选表位时需要避开与人类蛋白同源性较高的氨基酸序列以降低交叉反应的概率, 而且需要与同源性相近的分枝杆菌作进一步的鉴别诊断<sup>[18]</sup>, 为研究其作为 Mtb 诊断标志物的价值以及研制新型表位疫苗奠定基础。

生物信息学分析是以自然科学为基础的探索生命遗传语言的分析方法, 被广泛应用于研究生物分子的功能机制, 可作为寻找疾病诊断及治疗新靶标的研基础<sup>[19]</sup>。本研究通过多维的生物信息学分析证明 Mtb 的 fadA2 蛋白与多种脂代谢相关蛋白相互作用并且具有良好的抗原性, 在脂代谢调节、组蛋白乙酰化等方面为 Mtb 致病机制研究提供了新方向。深入研究 fadA2 的结构及功能特性可进一步揭示 Mtb 的致病机制, 可能成为研究结核病治疗和新药开发的重要靶点。

#### 【参考文献】

- [1] Sidiq Z, Hanif M, Dwivedi KK, et al. Benefits and limitations of serological assays in COVID-19 infection [J]. Indian J Tuberc, 2020, 67(4S):S163-S166.
- [2] Knight M, Braverman J, Asfaha K, et al. Lipid droplet formation in *Mycobacterium tuberculosis* infected macrophages requires IFN- $\gamma$ /HIF-1 $\alpha$  signaling and supports host defense [J]. PLoS Pathog, 2018, 14(1):e1006874.
- [3] 王丽, 杨恩卓, 沙巍, 等. 结核病免疫治疗的研究进展 [J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(10):1079-1084.
- [4] 胡一丹. 肺结核患者血脂异常及血清脂质组学分析[D]. 青岛: 青岛大学, 2021.
- [5] Schaefer CM, Lu R, Nesbitt NM, et al. FadA5 a thiolase from *Mycobacterium tuberculosis*: a steroid-binding pocket reveals the potential for drug development against tuberculosis[J]. Structure, 2015, 23(1):21-33.
- [6] Yang H, Wang F, Guo X, et al. Interception of host fatty acid metabolism by mycobacteria under hypoxia to suppress anti-TB immunity[J]. Cell Discov, 2021, 7(1):90.
- [7] Korol CB, Shallom SJ, Arora K, et al. Tissue specific diversification, virulence and immune response to *Mycobacterium bovis* BCG in a patient with an IFN- $\gamma$  R1 deficiency[J]. Virulence, 2020, 11(1):1656-1673.
- [8] 王侠, 陆军, 胡韵等. 辅助性 T 细胞分泌的细胞因子在结核病中的作用研究进展 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(12):1911-1916.
- [9] 刘娜, 李猛, 付玉荣, 等. 结核分枝杆菌 Rv0175 基因编码蛋白的生物信息学分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(12):1392-1396, 1403.
- [10] 宋娜娜, 付玉荣, 伊正君. 结核分枝杆菌 Mce3R 蛋白的生物信息学分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(5):550-553, 573.
- [11] Cox JAG, Taylor RC, Brown AK, et al. Crystal structure of *Mycobacterium tuberculosis* FadB2 implicated in mycobacterial  $\beta$ -oxidation[J]. Acta Crystallogr D Struct Biol, 2019, 75(Pt 1):101-108.
- [12] Jaiswal AK, Husaini SHA, Kumar A, et al. Designing novel inhibitors against *Mycobacterium tuberculosis* FadA5 (acetyl-CoA acetyltransferase) by virtual screening of known anti-tuberculosis (bioactive) compounds[J]. Bioinformation, 2018, 14(6):327-336.
- [13] Charidemou E, Tsiarli MA, Theophanous A, et al. Histone acetyltransferase NAA40 modulates acetyl-CoA levels and lipid synthesis[J]. BMC Biol, 2022, 20(1):22.
- [14] Baell JB, Leaver DJ, Hermans SJ, et al. Inhibitors of histone acetyltransferases KAT6A/B induce senescence and arrest tumour growth[J]. Nature, 2018, 560(7717):253-257.
- [15] Zhang Q, Wang S, Chen J, et al. Histone deacetylases (HDACs) guided novel therapies for T-cell lymphomas[J]. nt J Med Sci, 2019, 16(3):424-442.
- [16] Preglej T, Hamminger P, Luu M, et al. Histone deacetylases 1 and 2 restrain CD4 $^{+}$  cytotoxic T lymphocyte differentiation[J]. JCI Insight, 2020, 5(4):e133393.
- [17] 丁菁芸, 郭翰翔, 雷静等. 结核病疫苗的抗结核免疫机制的研究进展 [J]. 中国人兽共患病学报, 2020, 36(11):940-948.
- [18] 刘静, 吴芳, 张杰, 等. 结核分枝杆菌 Rv1733c 蛋白的生物信息学分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2021, 16(3):274-281.
- [19] 韩玲, 王小芳, 张暑军, 等. 结核分枝杆菌 MprA 蛋白的生物信息学分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(10):1171-1176.

【收稿日期】 2023-04-07 【修回日期】 2023-07-01