

DOI:10.13350/j.cjpb.231004

• 论著 •

结核分枝杆菌休眠相关蛋白 Tgs3 的生物信息学分析*

苏继营¹, 卜令广¹, 付玉荣², 伊正君^{1**}

(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** 预测结核分枝杆菌休眠相关蛋白二酰基甘油 O-酰基转移酶 3(diacylglycerol O-acyltransferase 3, Tgs3) 的结构与功能, 以为潜伏结核的治疗及预防提供研究思路。 **方法** 从 NCBI 网站获取 Rv3234c 基因及其编码 Tgs3 蛋白的基本信息; 运用 ProtParam 与 ProtScale 分析 Tgs3 蛋白的理化性质和亲疏水性; 使用 SignalP-4.1、TMHMM、PSORT 进行蛋白信号肽、跨膜结构域及亚细胞定位分析; 采用 NetPhosBac-1.0、NetOGlyc-4.0 Server 预测 Tgs3 蛋白的磷酸化位点与糖基化位点; 使用 SOPMA 预测 Tgs3 蛋白的二级结构, 运用 SWISS-MODEL、I-TASSE 进行三级结构建模及分析; 利用 MEGA、Clustal Omega 软件进行氨基酸序列分析; 利用 STRING、David 数据库分析蛋白相互作用网络; 使用 IEDB 网站预测 Tgs3 蛋白的 B、Th 细胞及 CTL 细胞抗原表位。 **结果** Tgs3 蛋白由 271 个氨基酸组成, 分子质量为 30.378 83 ku, 理论 pI 值 9.83, 分子式为 C₁₃₄₅H₂₁₇₆N₄₀₂O₃₉₀S₅, 为亲水性蛋白; 该蛋白不含信号肽, 为非分泌蛋白, 定位于细胞质; Tgs3 具有多个磷酸化与糖基化位点; 二级结构主要由 α 螺旋(43.17%)、无规卷曲(38.75%)组成, 三级结构分析显示 Q138-N142-G14、F12-M22-Q138 为 Tgs3 蛋白的配体结合位点; Tgs3 蛋白与 Rv1425 氨基酸序列相似性较高, 与 DGAT1、DGAT2 相似性较低; Tgs3 含有多个优势 B 细胞及 T 细胞抗原表位。 **结论** 生物信息学预测 Tgs3 蛋白为胞浆蛋白, 含有多个磷酸化与糖基化位点, 其氨基酸序列与人体二酰甘油酰基转移酶氨基酸序列相似性较低, 含有多个 B、T 细胞抗原表位, 为潜伏结核药物及疫苗靶点的研发提供了方向。

【关键词】 潜伏结核; Tgs3 蛋白; 生物信息学分析**【中图分类号】** R378.911**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1673-5234(2023)10-1132-05

[Journal of Pathogen Biology. 2023 Oct;18(10):1132-1136.]

Bioinformatics analysis of Tgs3 protein of *Mycobacterium tuberculosis*SU Jiyi¹, BU Lingguang¹, FU Yurong², YI Zhengjun¹ (1. School of Medical Laboratory, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Weifang Medical University)***

【Abstract】 **Objective** To predict the structure and function of diacylglycerol O-acyltransferase 3 (Tgs3), a dormancy-associated protein of *Mycobacterium tuberculosis*, with a view to providing ideas for the treatment and prevention of latent tuberculosis. **Methods** The NCBI website was used to obtain the basic information of Rv3234c gene and its encoded Tgs3 protein; ProtParam and ProtScale were used to analyze the physicochemical properties and hydrophobicity of Tgs3 protein; SignalP-4.1, TMHMM, PSORT to analyze the protein signal peptide, transmembrane structural domain and subcellular localization; phosphorylation sites and glycosylation sites of Tgs3 protein were predicted by NetPhosBac-1.0, and NetOGlyc-4.0 Server; SOPMA was used to predict the secondary structure of Tgs3 protein, SWISS-MODEL, I-TASSE for tertiary structure modeling and subsequent analysis; MEGA and Clustal Omega software were used for amino acid sequence analysis; STRING and David database were used for protein interaction network analysis; IEDB website was used to predict the antigenic epitopes of Tgs3 protein in B cells, Th cells and CTL cells. **Results** Tgs3 protein consisted of 271 amino acids, with a relative molecular weight of 30.378.83, pI value of 9.83, and a molecular formula of C₁₃₄₅H₂₁₇₆N₄₀₂O₃₉₀S₅, and was a hydrophilic protein; no signal peptide, non-secretory protein, localized in cytoplasm; it had multiple phosphorylation and glycosylation sites; the secondary structure mainly consisted of α-helix (43.17%) and random coiling (38.75%), and the tertiary structure analysis showed that Q138-N142-G14 and F12-M22-Q138 were the ligand and binding sites of Tgs3 protein; Tgs3 protein had high amino acid sequence similarity with Rv1425, and low similarity with DGAT1 and DGAT2; it contained several dominant B-cell and T-cell antigenic epitopes. **Conclusion** The bioinformatics method predicted that the Tgs3 protein was a cytoplasmic protein containing multiple phosphorylation and glycosylation sites, and had low amino acid sequence similarity to human diacylglycerol acyltransferase, and contained multiple B and T cell antigenic epitopes, which provided a direction for the development of latent tuberculosis drug and vaccine targets.

* **【基金项目】** 山东省自然科学基金项目(No. ZR2021MH401)。** **【通讯作者】** 伊正君, E-mail: fuyizhengjun@163.com* **【作者简介】** 苏继营(1999-), 男, 山东济宁人, 硕士研究生。主要研究方向: 临床检验诊断学。E-mail: sujiying0825@163.com

【Key words】 Latent tuberculosis; Tgs3; bioinformatics analysis

结核病由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)感染引起,其中大部分感染者为潜伏结核感染(latent *Mycobacterium tuberculosis* infection, LTBI)^[1]。LTBI患者体内 Mtb 持久存在,但无活动性结核病的临床表现,一生中有 5%~10% 的几率发展为活动性结核病。尤其是近年来结核病与其他疾病如糖尿病、HIV 感染或慢性呼吸系统疾病等共病的增加,进一步加剧了潜伏结核发病的风险^[2]。我国约有 3.3 亿 LTBI 患者。因此,潜伏结核的控制和预防是终止结核病的关键。

在 LTBI 患者中可检测到针对休眠期抗原的特异性免疫反应^[3]。亦有研究表明,以结核菌休眠期表达的蛋白为靶点可作为潜伏结核药物的研究方向^[4],但哪些休眠相关蛋白作为靶点能更高效地治疗潜伏结核或预防潜伏结核再激活尚不清楚。

Rv3234c 基因编码的二酰基甘油 O-酰基转移酶(diacylglycerol O-acyltransferase 3, Tgs3)能催化甘油三酯(Triacylglyceride, TAG)的合成,并在缺氧诱导的休眠模型中高表达^[5]。重要的是, TAG 为 Mtb 休眠及复苏期间的主要能量来源,且与药物耐受性及毒力改变直接相关^[6]。本研究运用生物信息学方法对 Tgs3 蛋白的结构与功能进行预测分析,以期为潜伏结核药物的研发提供方向。

材料与方法

1 资料获取

从 NCBI 网页获取 H37Rv 中 Rv3234c 的全基因组信息。Rv3234c(Gene ID:888767)位于 Mtb 全基因组的 3610374-3611189 区域,全长 816 bp。其编码蛋白为 Tgs3,在蛋白质库中的登录号为 NP_217751.1,在 uniprot 中的登录号为 P9WKC5。

2 生物信息学分析

运用 ProtParam 在线软件对 Tgs3 蛋白的理化性质进行分析;运用 ProtScale 分析 Tgs3 蛋白的亲疏水性;蛋白信号肽、跨膜结构域及亚细胞定位分析使用 SignalP-4.1、TMHMM、PSORT;采用 NetPhosBac-1.0、NetOGlyc-4.0 Server 进行磷酸化位点与糖基化位点预测;利用 SOPMA 预测 Tgs3 蛋白的二级结构,通过 SWISS-MODEL、I-TASSER 建模并分析其三级结构;利用 MEGA、Clustal Omega 软件进行序列相似性分析^[7];利用 STRING、David 数据库进行蛋白相互作用网络分析;登陆 IEDB 网站进行 Tgs3 蛋白的 B 细胞、Th 细胞及 CTL 细胞抗原表位预测。

结果

1 Tgs3 蛋白的理化性质及亲疏水性

ProtParam 预测 Tgs3 蛋白由 271 个氨基酸组成,分子质量 30.378 83 ku,理论等电点 9.83,分子式为 C₁₃₄₅H₂₁₇₆N₄₀₂O₃₉₀S₅,丙氨酸(Ala)(10.3%)、精氨酸(Arg)(11.8%)、亮氨酸(Leu)(12.2%)3 种氨基酸占比较高。蛋白质不稳定指数为 42.03(>40),是一种不稳定蛋白,总平均亲水性为-0.272。ProtScale 预测 Tgs3 蛋白为亲水性蛋白,氨基酸亲水性在第 58 位最高,得分为-2.456;氨基酸疏水性在第 26 位最高,得分为 2.678(图 1A)。

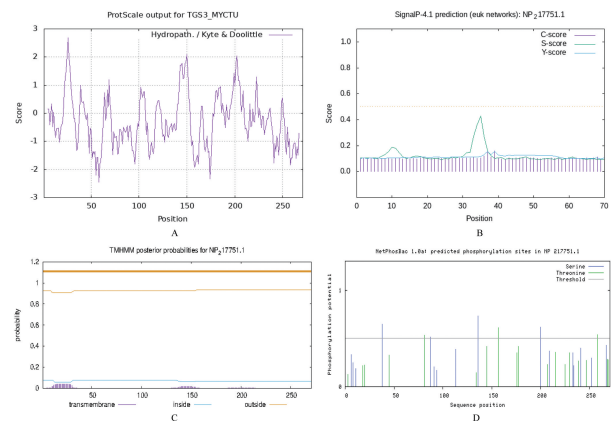


图 1 Tgs3 蛋白的亲疏水性、信号肽、跨膜结构域及磷酸化位点分析
Fig. 1 Analysis of the hydrophilicity, signal peptide, transmembrane region and phosphorylation site of Tgs3 protein

2 Tgs3 蛋白信号肽、跨膜结构域及亚细胞定位预测

SignalP-4.1 预测该蛋白无信号肽, D 值为 0.148 (<0.45), 为非分泌蛋白(图 1B); TMHMM 预测 Tgs3 蛋白无跨膜区(图 1C)。综合亲疏水性分析推测 Tgs3 蛋白为胞浆蛋白。PSORT 分析进一步证明 Tgs3 蛋白可能定位于细胞质。

3 Tgs3 蛋白的磷酸化及 O-糖基化位点

NetPhosBac-1.0 预测 Tgs3 蛋白有丝氨酸磷酸化位点 4 处(38、87、136、200), 苏氨酸磷酸化位点 3 处(81、157、258)(图 1D)。NetOGlyc-4.0 Server 预测 Tgs3 蛋白含有多个 O-糖基化位点, 分别位于 87、157、176、177、225、230、233、234、239、241、247 位氨基酸。

4 Tgs3 蛋白结构及配体结合位点预测分析

Tgs3 蛋白二级结构由 α 螺旋(43.17%)、 β 折叠(15.50%)、 β 转角(2.58%)、无规卷曲(38.75%)组成。利用 SWISS-MODEL 预测 Tgs3 的三级结构, 选择相似度为 34.98%(>30%)的 7nxg.1 作为其模板序列, 用于同源建模(图 2)。该模型 GMQE 和 QMEAN 评估分值分别为 0.34、0.40 \pm 0.05。运用 I-

TASSER 进行配体结合位点预测, Tgs3 可能的配体结合位点为 Q138-N142-G14、F12-M22-Q138, 可能与 Tgs3 蛋白的催化活性有关。

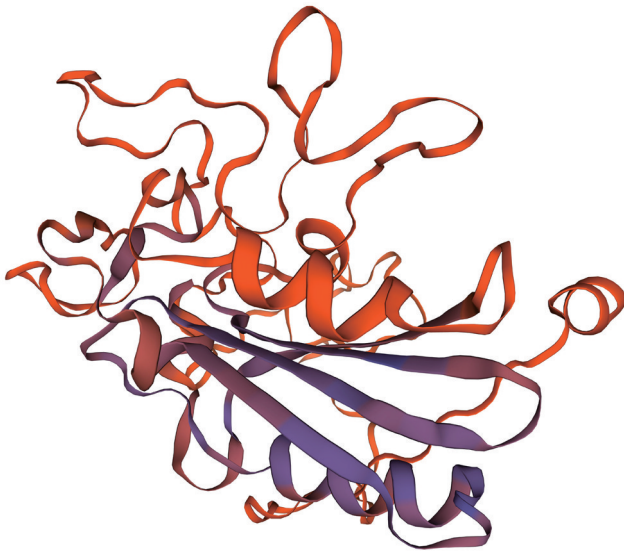


图 2 Tgs3 蛋白的三级结构
Fig. 2 Predicted tertiary structure of Tgs3 protein

5 Tgs3 蛋白的氨基酸序列相似性分析

在 NCBI 中检索到 14 种结核分枝杆菌(H37Rv) 中含有二酰基甘油 O-酰基转移酶, 将其氨基酸序列和人体二酰基甘油酰基转移酶氨基酸序列导入 MEGA 进行同源性分析, 共有 7 个氨基酸位点在进化上高度保守。Clustal Omega 分析表明, Tgs3 蛋白与 Rv1425 氨基酸序列相似性较高, 为 34.02%(图 3)。

Rv3234c	100	30.42	32.52	24.8	25	27.02	26.27	28.25	25.33	25.1	34.02	28.22	28.93	27.08	17.05	14.09
Rv3130c	30.42	100	26.67	22.9	26.34	25.45	21.46	27.29	45.88	25.17	31.59	28.24	27.08	24.23	13.61	15.36
Rv3734c	32.52	26.67	100	30.05	41.61	26.74	25.18	39.96	22.39	26.26	36.77	61.61	31.31	36.79	13.45	13.73
Rv3088	24.8	22.9	30.05	100	26.81	24.72	20.13	28.91	18.55	24.17	28.6	32.25	25.68	27.69	14.37	17.15
Rv0895	25	26.34	41.61	26.81	100	27.53	21.93	34.41	21.53	23.79	33.72	43.99	26.92	32.17	12.12	13.95
Rv3087	27.02	25.45	26.74	24.72	27.53	100	27.52	25.81	22.95	31.74	31.28	28.34	30.44	24.07	18.13	11.49
Rv2484c	26.27	21.46	25.18	20.13	21.93	27.52	100	22.71	17.92	23.58	24.04	24.82	23.48	24.19	11.3	16.14
Rv3480c	28.25	27.29	39.96	28.91	34.41	25.81	22.71	100	25.12	23.97	30.82	39.6	27.71	37.7	12	17.52
Rv3371	25.33	45.88	22.39	18.55	21.53	22.95	17.92	25.12	100	23.91	25.39	23.75	26.25	23.41	17.33	13.92
Rv0221	25.1	25.17	26.26	24.17	23.79	31.74	23.58	23.97	23.91	100	30.11	29.66	31.32	25.06	11.7	15.31
Rv1425	34.02	31.59	36.77	28.6	33.72	31.28	24.04	30.82	25.39	30.11	100	38.21	35.83	32.54	18.24	14.96
Rv3740c	28.22	28.24	61.61	32.25	43.99	28.34	24.82	39.6	23.75	29.66	38.21	100	33.49	36.04	17.37	16.85
Rv1760	28.93	27.08	31.31	25.68	26.92	30.44	23.48	27.71	26.25	31.32	35.83	33.49	100	28.74	14.63	16.15
Rv2285	27.08	24.23	36.79	27.69	32.17	24.07	24.19	37.7	23.41	25.06	32.54	36.04	28.74	100	16.97	17.53
DGAT1	17.05	13.61	13.45	14.37	12.12	18.13	11.3	12	17.33	11.7	18.24	17.37	14.63	16.97	100	17.06
DGAT2	14.09	15.36	13.73	17.15	13.95	11.49	16.14	17.52	13.92	15.31	14.96	16.85	16.15	17.53	17.06	100

图 3 Tgs3 蛋白的氨基酸序列相似性分析
Fig. 3 Analysis of amino acid sequence identity

6 Tgs3 蛋白-蛋白相互作用网络及生物学过程

通过 STRING 数据库构建 Tgs3 蛋白互作网, 共有 10 个蛋白与其存在相互作用, 包括 Rv1543、echA14、pks13、acrA1、Rv1414、Rv2308、ppk2、Rv3230c、Rv3231c、Rv3233c(图 4)。利用 David 数据

库对该互作网络进行 GO 分析, 生物学过程分析显示富集于一氧化氮的反应、脂肪酸代谢及甘油三酯的生物合成过程。

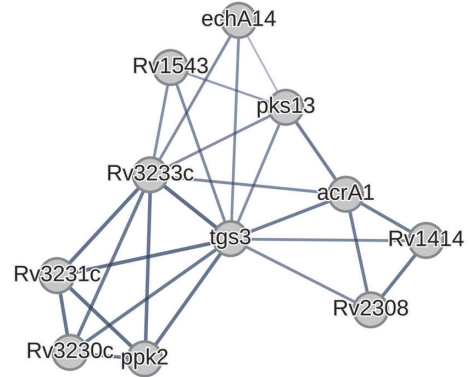


图 4 Tgs3 蛋白-蛋白相互作用网络
Fig. 4 Protein-protein interaction network of Tgs3

7 Tgs3 蛋白的 B 细胞、Th 细胞及 CTL 细胞表位

运用 IEDB 中的 ElliPro 预测 Tgs3 蛋白的 B 细胞表位, 结果见表 1 和表 2。参考 Gong 等的方法预测 Tgs3 蛋白的 Th 细胞及 CTL 细胞抗原表位^[8], 对所选的 HLA 亚型相应的表位进行数量统计, 结果显示 Th 细胞表位 HLA-DR 亚型的表位数最多, CTL 细胞表位 HLA-C 亚型表位数最多(表 3)。依据百分数排名选择每个亚型中的氨基酸序列作为优势的 Th 或 CTL 细胞抗原表位, 结果如表 4。

表 1 ElliPro 预测的 Tgs3 蛋白线性 B 细胞表位氨基酸序列
Table 1 Amino acid sequence of the linear B cell epitope of Tgs3 predicted by ElliPro

编号 No.	氨基酸序列 Amino acid sequence	位置 Position	评分 Score
1	RASLDDYRTV AVGSAVAGLVTSNGQLVETGRKV-	250-259	0.864
2	LDI ARTVARGTAPSSPLNATVSRN	197-243	0.779
3	ALPSPGSDEQ	88-97	0.723
4	ERDPGTTTRLLRA	171-183	0.677
5	RRPRAGLSYEA	31-41	0.670
6	GHVIADRTRRPPAFPE	150-165	0.660
7	GLEKNR	124-129	0.647
8	VQEVKLGLA	60-68	0.601
9	DRDF	75-78	0.530
10	VEQRL	46-50	0.503

讨论

结核分枝杆菌感染机体后由于免疫杀伤、缺氧等应激环境, 其可转变为休眠菌持久存在, 菌体代谢变缓、脂质包涵体(ILI)形成及对抗结核药物表型耐药^[9], 使得目前的结核药物对于潜伏结核患者治疗效果不佳。因此, 迫切需要靶向 Mtb 非主动复制特征的潜在药物, 以杀灭持久存在的结核分枝杆菌。生物信息学等计算机技术的发展, 为药物靶点的筛选与研发

提供了极大的推动力。

表 2 ElliPro 预测的 Tgs3 蛋白构象 B 细胞表位氨基酸序列
Table 2 Amino acid sequences of conformational B cell epitopes of Tgs3 predicted by Ellipro

编号 No.	氨基酸序列 Amino acid sequence	评分 Score
1	A251, S252, L253, D254, D255, Y256, R257, T258, V259 Q196, A197, V198, G199, S200, A201, V202, A203, G204, L205, V206, T207, N208, S209, G210, Q211, L212, V213, E214, T215, G216, R217, K218, V219, L220, D221, I222, A223, R224, T225, V226, A227, R228	0.907
2	V152, I153, A154, D155	0.801
3	R172, D173, P174, G175, T176, T177, R178, L180, L181	0.737
4	P33, R34, A35, G36, L37, S38, E40, A41, E44	0.728
5	A88, L89, P90, S91, P92, G93, S94, D95, E96, Q97, E100, R104, G124, E126, K127, R129	0.702
6	N17, T18, A19, A107, G229, T230, A231, P232, S233, S234, P235, L236, N237, A238, T239, V240, S241, R242, N243	0.690
7	P160, P161, A162, F163, P164, E165, P170	0.645
8	R156, T157, R158, R159	0.625
9	K59, V60, Q61, E62, V63, K64, L65, G66, L67, A68, V71, I73, K112, S113	0.625
10		0.524

表 3 Tgs3 蛋白 Th 细胞、CTL 细胞表位预测信息
Table 3 Predicted information on Th, CTL cell epitopes of Tgs3

MHC II		MHC I	
亚型 Alleles	表位数(得分) Number(score)	亚型 Alleles	表位数(得分) Number(score)
HLA-DR	117(0.01-10)	HLA-A	116(0.04-9.9)
HLA-DQ	62(0.31-9.9)	HLA-B	77(0.20-10.0)
HLA-DP	26(0.5-9.9)	HLA-C	120(0.09-10.0)

表 4 优势的 Th、CTL 细胞表位
Table 4 Dominant Th, CTL cell epitopes

亚型 Alleles	起始 位置 Start	终止 位置 End	预测 方法 Method	氨基酸序列 Amino acid sequence	排名 Rank
HLA-DPA1 * 03:01/DP BI * 04:02	19	33	Consensus (comb. lib./simm/nn)	ATPMYVGLLLILRRP	0.50
MHC II HLA-DQA1 * 05:01/D QB1 * 03:01	193	207	Consensus (comb. lib./simm/nn)	AQLQAVGSAVAGLVT	0.31
HLA-DRB1 * 12:02	24	38	NetMHCIIpan	VGLLLILRRPRAGLS	0.01
HLA-A * 33:03	100	108	netmhcpan	ELIARLAAR	0.04
MHC I HLA-B * 15:11	20	28	netmhcpan	TPMYVGLLL	0.39
HLA-C * 03:04	18	26	netmhcpan	TATPMYVGL	0.09

甘油三酯由甘油和脂肪酸酯化生成,是休眠期间的主要能量储存库。受感染的巨噬细胞脂代谢紊乱,形成富含脂滴(LD)的泡沫巨噬细胞,而 Mtb 可将宿主细胞内脂质分解为脂肪酸,并在菌体内重新合成 TAG 以维持细菌的持续存在^[10]。TAG 的生物合成可分为三个主要步骤:(1)脂肪酸的输入和(或)合成;(2)甘油中间体的形成;(3)各级产物的酶促反应^[11](图 5)。Tgs3 是催化 TAG 合成的最后一步,即甘油

二酯(DAG)转化为甘油三酯的关键酶。相关研究表明,Tgs3 在大肠埃希菌中的异源表达证实其具有酶活性^[12]。

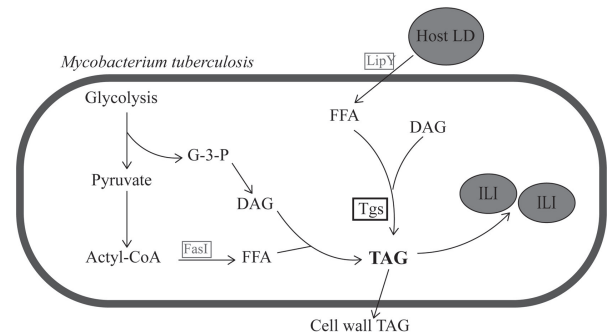


图 5 结核分枝杆菌中甘油三酯的合成
Fig. 5 Triacylglycerol synthesis in *M. tuberculosis*

本研究预测 Tgs3 蛋白的分子质量为 30.37883ku,脂肪族氨基酸含量较高,可能与其参与脂质合成的功能相关。该蛋白为亲水性不稳定蛋白,定位于胞浆。Tgs3 存在多个磷酸化位点,这可能与酶的催化活性有关。氨基酸序列对比及三级结构分析显示,该蛋白氨基酸序列与 Rv1425 相似性较高,而与人体二酰甘油酰基转移酶 DGAT1、DGAT2 相似性较低(17.05%、14.09%),可能的配体结合位点为 Q138-N142-G14、F12-M22-Q138。TAG 的合成对休眠菌的存活至关重要,与人体酰基转移酶同源性较低提示该蛋白抑制剂或可作为未来药物的研制方向^[13]。

糖尿病会导致潜伏结核的激活,且活动性结核与糖尿病共病患者具有疾病进展快、治疗效果差及预后不良等特点^[14],因此加强共病的防控刻不容缓。有研究证明,对高糖培养条件下感染细胞中分离的 Mtb 进行蛋白质组学分析,Tgs3 蛋白的表达量显著升高^[15]。本研究预测 Tgs3 蛋白含有多个糖基化位点,其中第 87、156 位为磷酸化与糖基化的共同位点。GO 分析表明其与 Rv3233c 共同参与对一氧化氮的反应。据此推测潜伏结核与糖尿病共病时,宿主免疫功能降低,同时菌体 Tgs3 蛋白表达升高,导致 TAG 的过度积累、对一氧化氮抵抗力增加或 Tgs3 发生了糖基化等蛋白质修饰改变其功能,从而使菌体从休眠状态重新激活。体外 3D 肉芽肿模型已用于研究高糖与潜伏结核活化的关系^[16],因此可利用该模型作进一步研究以确证上述猜想,为潜伏活化及共病治疗提供依据。

Mtb 是一种典型的胞内寄生菌,T 细胞介导的免疫反应对于结核病的控制至关重要^[17]。选取中国人群出现频率高的 MHC I、MHC II 分子亚型进行抗原表位预测,其结果对中国人群具有更好的适用性。本研究预测 Tgs3 蛋白含有较多的高分预测表位,且全面覆盖了 Th 细胞、CTL 细胞及 B 细胞,可作为结核

病疫苗的候选抗原。

综上所述,生物信息学预测 Tgs3 蛋白定位于胞浆,含有多个磷酸化与糖基化位点,且与人体二酰甘油酰基转移酶氨基酸序列相似性较低,含有较多的抗原表位。Tgs3 蛋白参与脂质合成,与结核菌的滞留密切相关,但具体的信号通路有待进一步研究。该蛋白有望成为潜伏结核治疗及预防药物研发的重要靶点。

【参考文献】

[1] World Health Organization. 2021. Global tuberculosis report 2021 [EB/OL]. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

[2] 马艳,陆伟,高磊,等. 终止结核病流行须加强结核分枝杆菌潜伏感染高危人群筛查和预防性治疗的管理[J]. 中国防痨杂志, 2022,44(3):209-214.

[3] Andersen P. Vaccine strategies against latent tuberculosis infection[J]. Trends Microbiol, 2007,15(1):7-13.

[4] Weng S, Zhang J, Ma H, et al. B21 DNA vaccine expressing ag85b, rv2029c, and rv1738 confers a robust therapeutic effect against latent *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. Front Immunol, 2022,13:1025931.

[5] Santucci P, Diomand S, Poncin I, et al. Delineating the physiological roles of the PE and catalytic domains of LipY in lipid consumption in *Mycobacterium*-infected foamy macrophages[J]. Infect Immun, 2018,86(9):e00394-18.

[6] Santucci P, Johansen MD, Point V, et al. Nitrogen deprivation induces triacylglycerol accumulation, drug tolerance and hypervirulence in mycobacteria[J]. Sci Rep, 2019,9(1):8667.

[7] 黄劲,王洁,牛雪可,等. 结核分枝杆菌 *pyrF* 基因的生物信息学分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2019,14(2):125-130,136.

[8] Gong W, Liang Y, Wang J, et al. Prediction of Th1 and cytotoxic T lymphocyte epitopes of *Mycobacterium tuberculosis* and evaluation of their potential in the diagnosis of tuberculosis in a mouse model and in humans [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(4):

e0143822.

[9] Samuels AN, Wang ER, Harrison GA, et al. Understanding the contribution of metabolism to *Mycobacterium tuberculosis* drug tolerance[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022,12:958555.

[10] Mallick I, Santucci P, Poncin I, et al. Intrabacterial lipid inclusions in mycobacteria: unexpected key players in survival and pathogenesis? [J]. FEMS Microbiol Rev, 2021,45(6):fuab029.

[11] Maurya RK, Bharti S, Krishnan MY. Triacylglycerols: fuelling the hibernating *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019,8:450.

[12] Mali PC, Meena LS. Triacylglycerol: nourishing molecule in endurance of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. J Biosci, 2018, 43(1):149-154.

[13] Moorey AR, Besra GS. The role of triacylglycerols and repurposing DGAT1 inhibitors for the treatment of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Cell Surf, 2022,8:100083.

[14] Segura-Cerda CA, Lopez-Romero W, Flores-Valdez MA. Changes in host response to *Mycobacterium tuberculosis* infection associated with type 2 diabetes: beyond hyperglycemia[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019,9:342.

[15] Kundu J, Verma A, Verma I, et al. Proteomic changes in *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv under hyperglycemic conditions favour its growth through altered expression of Tgs3(Rv3234c) and supportive proteins (Rv0547c, AcrA1 and Mpa)[J]. Tuberculosis (Edinb), 2019,115:154-160.

[16] Verma A, Radotra BD, Sharma S. Role of resuscitation promoting factors in reactivation of latent tuberculosis during high glucose conditions employing human granuloma *in vitro* model[J]. Microb Pathog. 2021,158:105068.

[17] Shanmugasundaram U, Bucsan AN, Ganatra SR, et al. Pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* control associates with CXCR3- and CCR6-expressing antigen-specific Th1 and Th17 cell recruitment[J]. JCI Insight, 2020,5(14):e137858.

【收稿日期】 2023-05-28 【修回日期】 2023-08-15

(上接 1131 页)

[22] Hwang JS, Kim KH, Park J, et al. Glucosamine improves survival in a mouse model of sepsis and attenuates sepsis-induced lung injury and inflammation [J]. J Biol Chem, 2019, 294(2): 608-622.

[23] Bolanle IO, Palmer TM. Targeting protein O-GlcNAcylation, a link between type 2 diabetes mellitus and inflammatory disease [J]. Cells, 2022, 11(4): e11040705.

[24] Park SY, Ryu J, Lee W. O-GlcNAc modification on IRS-1 and Akt2 by PUGNAc inhibits their phosphorylation and induces insulin resistance in rat primary adipocytes [J]. Exp Mol Med, 2005, 37(3): 220-229.

[25] Barrientos C, Racotta R, Quevedo L. Glucosamine attenuates increases of intraabdominal fat, serum leptin levels, and insulin resistance induced by a high-fat diet in rats [J]. Nutr Res, 2010, 30(11): 791-800.

[26] Li T, Li X, Attri KS, et al. O-GlcNAc transferase links glucose metabolism to MAVS-mediated antiviral innate immunity [J].

Cell Host Microbe, 2018, 24(6): 791-803.

[27] Zou L, Yang S, Champattanachai V, et al. Glucosamine improves cardiac function following trauma-hemorrhage by increased protein O-GlcNAcylation and attenuation of NF-kappaB signaling [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 296(2): H515-523.

[28] Liu L, Guo H, Song A, et al. Progranulin inhibits LPS-induced macrophage M1 polarization via NF-small ka, CyrillicB and MAPK pathways [J]. BMC Immunol, 2020, 21(1): 32.

[29] Hwang SY, Shin JH, Hwang JS, et al. Glucosamine exerts a neuroprotective effect via suppression of inflammation in rat brain ischemia/reperfusion injury [J]. Glia, 2010, 58(15): 1881-1892.

[30] Yang WH, Park SY, Nam HW, et al. NFkappaB activation is associated with its O-GlcNAcylation state under hyperglycemic conditions [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(45): 17345-17350.

【收稿日期】 2023-05-23 【修回日期】 2023-08-19