

DOI:10.13350/j.cjpb.240106

• 论著 •

结核分枝杆菌潜伏相关蛋白 Rv2204c 的生物信息学分析*

王文涛¹, 姜吉亮¹, 王晓强¹, 隗中乾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** 应用生物信息学方法分析结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)潜伏相关蛋白 Rv2204c 的结构及功能。 **方法** 从 NCBI 数据库中搜索 Rv2204c 蛋白的氨基酸序列, 运用 ProtParam, Signal 6.0 Server, ProtScale, TMHMM Server v. 2.0, ProtCompB, NetNGlyc-1.0 及 NetPhos-3.1 预测蛋白的理化性质、疏水性、信号肽、跨膜螺旋区、亚细胞定位及糖基化和磷酸化位点; 运用 SOPMA、SWISS-MODEL 预测蛋白的二、三级结构; 运用 IEDB 预测蛋白的 B 细胞抗原表位; 采用 SYFPEITHI、RANKPEP、NetMHC 和 NetCTL 预测其细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)抗原表位; 采用 SYFPEITHI、RANKPEP 预测其辅助性 T(Th)淋巴细胞表位; 利用 MEGA 构建 Rv2204c 蛋白进化树; 运用 STRING 蛋白相互作用数据库预测 Rv2204c 相互作用蛋白。 **结果** Rv2204c 蛋白氨基酸总数为 118, 为亲水性稳定蛋白; 该蛋白无信号肽, 无跨膜螺旋区; 亚细胞定位主要为细胞质; 无糖基化位点, 含 5 个磷酸化位点; 二级结构中 α -螺旋(Hh)占 23.73%, β -转角(Tt)占 10.17%, 无规则卷曲(Cc)占 39.83%; 含多个优势 T、B 细胞表位; 其互作蛋白为 Rv0398c, Rv0883c, pyrD(Rv2139), Rv1465, Rv1463, Rv2205c, ppiA(Rv0009), mmsA(Rv0753c), kgd(Rv1248c) 和 lipA(Rv2218), 参与固氮、脂酸盐合成等多个生物过程。 **结论** Rv2204c 为亲水性稳定蛋白, 具有多个 T、B 细胞抗原表位, 可能在潜伏结核感染过程中发挥重要作用, 可作为结核病诊断的候选蛋白和治疗新靶点。

【关键词】 结核分枝杆菌; 结核潜伏感染; Rv2204c; 生物信息学

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)01-0032-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Jan;19(1):32-35,41.]

Bioinformatics analysis of the *Mycobacterium tuberculosis* latency-associated protein Rv2204cWANG Wentao¹, JIANG Jiliang¹, WANG Xiaoqiang¹, JUAN Zhongqian¹, FU Yurong², YI Zhengjun¹

(1. School of Medical Laboratory, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong, China; 2. School of Basic Medicine Sciences, Weifang Medical University)***

【Abstract】 **Objective** The structure and function of the *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) latency-associated protein Rv2204c were analyzed applying bioinformatics methods. **Methods** The amino acid sequence of the Rv2204c protein was retrieved from the NCBI database. ProtParam, Signal 6.0 Server, ProtScale, TMHMM Server v. 2.0, ProtCompB, NetNGlyc-1.0, and NetPhos-3.1 tools were employed to predict the protein's physicochemical properties, hydrophobicity, presence of a signal peptide, transmembrane helical regions, subcellular localization, as well as glycosylation and phosphorylation sites. SOPMA and SWISS-MODEL were utilized to predict the secondary and tertiary structures of the protein, respectively. Furthermore, IEDB was employed to forecast B-cell antigenic epitopes, while SYFPEITHI, RANKPEP, NetMHC, and NetCTL were used to predict cytotoxic T-lymphocyte (CTL) antigenic epitopes. Additionally, the identification of helper T (Th) lymphocyte epitopes was performed using SYFPEITHI and RANKPEP. The construction of the Rv2204c protein evolution tree was executed using MEGA. Lastly, interactions of Rv2204c with other proteins were predicted by utilizing the STRING protein interaction database. **Results** The Rv2204c gene is 257 base pairs long, with Gene ID 888428 and a genome accession number of NC_000962.3. Its start codon is ATG, and the stop codon is GGT, encompassing 1 open reading frame. The protein derived from this gene consists of 118 amino acids and is a hydrophilic stabilized protein. It lacks a signal peptide and a transmembrane helical region, mainly localizing within the cytoplasm. There are no glycosylation sites but contains 5 phosphorylation sites. The secondary structure comprises α -helix (Hh) at 23.73%, β -turn (Tt) at 10.17%, and irregular curl (Cc) at 39.83%. The tertiary structure shares 42.73% amino acid sequence identity with template 2apn.1.A, having a GMQE of 0.69 and a QMEAN of -8.07. Several dominant B cell antigenic epitopes are identified at 4-13, 29-33, 47-48, 58-67, 91-99, and 105-114 amino acid regions. Multiple dominant T-cell antigenic epitopes are observed; CTL epitopes are mainly concentrated in the HLA-B7 (HLA-B07:02)

* **【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】 王文涛(1999-), 男, 山东青州人, 硕士, 主要研究方向: 临床检验诊断学。E-mail: 13361546616@163.com

restriction T-cell epitopes, with a smaller portion in the HLA-A3 (HLA-A03; 01) restriction epitopes. No peptide sequences are distributed in the HLA-A2 (HLA-A * 02; 01) restriction T-cell epitope, while Th-cell epitopes may be located within the amino acid segments 16-24, 54-62, 74-82, etc. It shares maximal homology with the protein encoded by *Mycobacterium heidelbergii*. Interacting proteins include Rv0398c, Rv0883c, pyrD (Rv2139), Rv1465, Rv1463, Rv2205c, ppiA (Rv0009), mmsA (Rv0753c), kgd (Rv1248c), and lipA (Rv2218), involved in various biological processes such as nitrogen fixation and lipate synthesis. **Conclusion** The Rv2204c protein, characterized as a hydrophilic stabilized protein, exhibits multiple T and B cell antigenic epitopes. Its potential involvement in latent tuberculosis infection suggests it could serve as a promising candidate protein for tuberculosis diagnosis and emerge as a novel therapeutic target.

【Key words】 *Mycobacterium tuberculosis*; latent tuberculosis infection; Rv2204c; bioinformatics

结核病(tuberculosis, TB)是一种慢性传染病,其致病菌为结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)。根据 WHO 2022 年全球结核病报告,结核病是仅次于 COVID-19 的第二大单一感染源致死原因。据 WHO 估算,全球结核潜伏感染(latent tuberculosis infection, LTBI)人数接近 20 亿,在 30 个结核病高负担国家中我国高居第三位^[1],且 85%~90% 的 TB 患者来源于潜伏感染者^[2]。因此,开展结核潜伏感染相关抗原的免疫原性及功能研究对控制 TB 至关重要。

Rv2204c 是结核基因组中的假定蛋白,研究显示该能够鉴别潜伏性结核^[3-4]。Rv2204c 可能是铁硫(Fe-S)簇相关基因,而铁硫(Fe-S)簇在细胞铁稳态和氧化应激过程中具有重要作用,但关于宿主和 MTB 铁稳态方面的生物标志物仍待深入探讨^[5]。本研究应用生物信息学方法对 MTB H37Rv 株 Rv2204c 蛋白的结构及功能进行预测分析,为探究 LTBI 的发生机制及其诊断与治疗提供理论依据。

材料与方法

1 Rv2204c 基本信息与开放阅读框架获取

从 NCBI(www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/)获取 Rv2204c 基因信息,在 GenBank 中获得 MTB H37Rv 核苷酸和其编码的氨基酸序列;运用 Open Reading Frame Finder 查询开放阅读框架。

2 Rv2204c 的生物信息学分析

运用 ProtParam、ProtScale 预测分析 Rv2204c 蛋白的理化性质及疏水性分析;运用 Signal 6.0 Server、TMHMM Server v. 2.0、ProtCompB 预测蛋白的信号肽、跨膜螺旋区、亚细胞定位;运用 NetNGlyc-1.0、NetPhos-3.1 预测蛋白的糖基化及磷酸化位点;运用 SOPMA、SWISS-MODEL 预测其二、三级结构,并进行同源建模。运用 IEDB 预测蛋白的 B 细胞抗原表位;运用 SYFPEITHI、RANKPEP、NetMHC、NetCTL 预测蛋白的 CTL 细胞抗原表位;SYFPEITHI、RANKPEP 预测蛋白的 Th 细胞表位。综合分析 T 细胞抗原表位预测结果,将得分较高的序列选为候选表位。

运用 MEGA 构建 Rv2204c 蛋白的分子进化树;运用 STRING 蛋白相互作用数据库预测 Rv2204c 的相互作用蛋白。

结果

1 Rv2204c 基本信息与开放阅读框架

从 NCBI 数据库检索获取 Rv2204c 的基因组相关信息:基因全长 257 bp, Gene ID: 888428, 基因组登录号为 NC_000962.3, 起始密码子为 ATG, 终止密码子为 GGT。Open Reading Frame Finder 显示共 1 个开放阅读框架。

2 Rv2204c 蛋白的基本理化性质

ProtParam 分析 Rv2204c 蛋白的氨基酸组成,氨基酸总数为 118,其中丙氨酸(Ala)占 11.9%, Asp、Gly 10.2%, 不含 Sec、Trp、Pyl。预测其分子式为 C₅₄₁H₈₅₄N₁₅₂O₁₈₁S₅, 理论分子质量为 12.543 94 ku, 等电点为 4.40, 消光系数(280 nm)为 3 105 或 2 980; 不稳定系数为 35.41, 预测为稳定蛋白。脂肪族指数为 78.64, 亲水性平均值为-0.204, 预测为亲水蛋白。ProtScale 分析 Rv2204c 为亲水蛋白,其中第 18 位氨基酸亲水性得分最高,为 1.722;第 61 位氨基酸亲水性得分最低,为-2.144(图 1)。

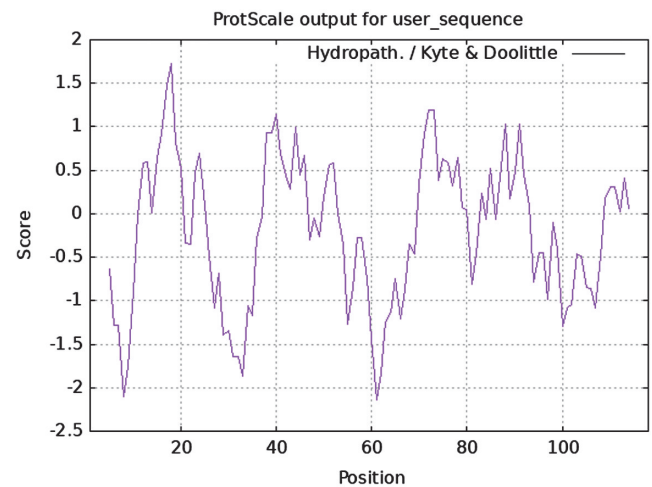


图 1 Rv2204c 蛋白的亲疏水性分析
Fig. 1 Hydrophilicity of Rv2204c protein

3 Rv2204c 蛋白的信号肽、跨膜结构预测及亚细胞定位

ProtCompBRv2204c 预测该蛋白无信号肽、无跨膜螺旋区;亚细胞定位分析显示该蛋白定位在细胞质上的可能性最高(9.28),定位在细胞膜或周质的几率较低(0.45、0.27)。

4 Rv2204c 蛋白糖基化、磷酸化位点预测

NetNGlyc-1.0 预测 Rv2204c 无糖基化位点; NetPhos-3.1 预测该蛋白含有 2 个苏氨酸(T)磷酸化位点(11aa、94aa), 2 个丝氨酸(S)磷酸化位点(26aa、80aa), 1 个酪氨酸磷酸化位点(83aa)(图 2)。

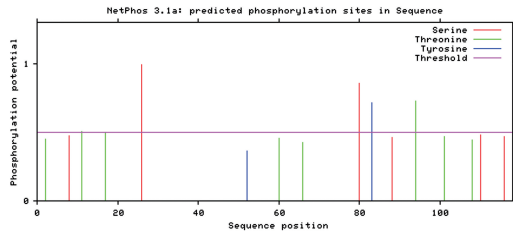
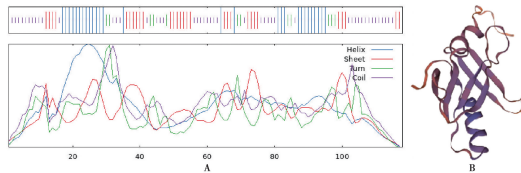


图 2 Rv2204c 蛋白磷酸化位点预测
Fig. 2 Prediction of phosphorylation site of Rv2204c protein

5 Rv2204c 蛋白的二、三级结构

应用 SOPMA 软件预测 Rv2204c 蛋白的二级结构, α -螺旋(Hh)占 23.73%, β -转角(Tt)占 10.17%, 无规则卷曲(Cc)占 39.83%(图 3)。基于同源建模的三级结构模型见图 3, 与模板 2apn.1.A 氨基酸序列一致性为 42.73%, GMQE 为 0.69, QMEAN 为 -8.07。



A Rv2204c 的二级结构 B Rv2204c 的三级结构同源建模。

图 3 Rv2204c 蛋白的二、三级结构预测

A Prediction of Rv2204c protein secondary structure B Homologous modeling of Rv2204c protein tertiary structure

Fig. 3 Prediction of the second and tertiary structure of Rv2204c protein

6 Rv2204c 蛋白的抗原表位

IEDB 软件预测 Rv2204c 有多个可能的 B 细胞抗原表位, 分别为: 4-13、29-33、47-48、58-67、91-99、105-114aa 区段。运用 4 种生物信息学软件对 Rv2204c 的 CTL 细胞抗原表位进行预测, 分值较高的表位见表 1。综合分析得出该蛋白的 CTL 表位数量主要集中分布于 HLA-B7(HLA-B * 07:02)限制性 T 细胞表位, 少部分位于 HLA-A3(HLA-A * 03:01)限制性表位, 无多肽序列分布在 HLA-A2(HLA-A * 02:01)限制性 T 细胞表位(表 2)。Th 细胞抗原表位, 分值较高的表位

见表 3。综合分析得分与两个软件结果, 判定该蛋白的优势候选 Th 表位可能位于 16-24、54-62、74-82 等 aa 区段(表 4)。

表 1 4 个在线预测软件分析 Rv2204c 抗原的 CTL 表位(个)
Table 1 Analysis of CTL epitopes of Rv2204c antigen by four online prediction software(piece)

表型类 Phenotypic class	SYFPEITHI (Score \geq 18)	RANKPEP	NetMHC		NetCTL (COMB \geq 0.75)
			强结合肽 Strong binding peptide	弱结合肽 Weak binding peptide	
			HLA-A2	8	
HLA-A3	7	0	0	1	2
HLA-B7	3	0	1	3	5

表 2 综合分析 Rv2204c 抗原的候选 CTL 表位
Table 2 Candidate CTL epitopes of Rv2204c antigen

表型分类 Phenotypic classification	氨基酸起始位置 Amino acid starting position	氨基酸序列 Amino acid sequence	SYFPEITHI (Score)	NetMHC	NetCTL (COMB $<$ 0.75)
HLA-A2	/	/	/	/	/
HLA-A3	15	ILTEAAAK	30	0.70 \leq WB	1.1779
HLA-B7	19	AAAKAKSL	14	1.00 \leq WB	1.0544
	20	AAAKAKSL	14	1.30 \leq WB	1.2327
	81	APYVEGASI	20	0.12 \leq SB	1.6328

表 3 2 个在线预测软件分析 Rv2204c 抗原的 Th 表位(个)
Table 3 Analysis of Th epitopes of Rv2204c antigen by two online prediction software (piece)

表型 Phenotypic class	SYFPEITHI (Score range)	RANKPEP (Score range)
HLA-DRB1 * 0101	22(18-30)	2(11-16)
HLA-DRB1 * 0301	10(18-29)	2(17-19)
HLA-DRB1 * 0401	18(18-26)	7(4-11)
HLA-DRB1 * 0701	12(18-24)	1(16.852)
HLA-DRB1 * 0801	无法预测	1(11.644)
HLA-DRB1 * 1101	3(20-21)	0
HLA-DRB1 * 1501	10(18-24)	1(13.59)

表 4 综合分析 Rv2204c 抗原的候选 Th 表位
Table 4 Candidate Th epitopes of Rv2204c antigen

表型分类 Phenotypic classification	氨基酸起始位置 Amino acid starting position	SYFPEITHI 氨基酸序列 Amino acid sequence of SYFPEITHI	得分 (Score)	氨基酸起始位置 Amino acid starting position	RANKPEP 氨基酸序列 Amino acid sequence of RANKPEP	得分 (Score)
HLA-DRB1 * 0101	13	GVILTEAAAKAKSL	26	16	LTEAAAKA	11.926
HLA-DRB1 * 0301	51	RYNLFDDRTLDGDQ	27	54	LFDDRTLD	18.269
	71	GVRLIVDRMSAPYVE	22	74	LIVDRMSAP	17.966
HLA-DRB1 * 0401	52	YNLFDDRTLDGQDT	22	55	FFDDRTLDG	10.218
	13	GVILTEAAAKAKSL	20	16	LTEAAAKA	8.421
	35	DLALRIAVQPGGAG	20	38	LRIAVQPGG	4.954

7 Rv2204c 蛋白分子进化分析及相互作用蛋白预测

将结核分枝杆菌 Rv2204c 蛋白与 15 种细菌编码蛋白的氨基酸 fasta 进行序列比对分析, 构建的分子进化树如图 4。运用 STRING 蛋白相互作用数据库预测的 Rv2204c 相互作用蛋白, 结果如图 5。

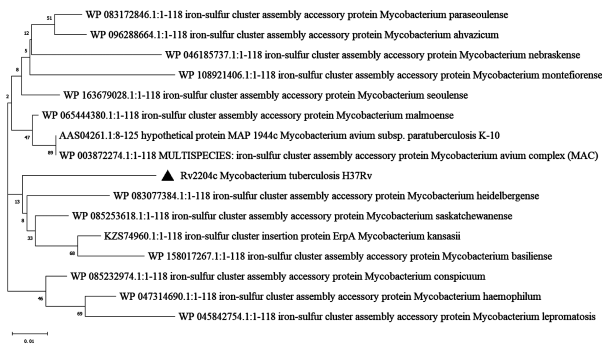


图 4 结核分枝杆菌 Rv2204c 蛋白的分子进化分析
Fig. 4 Molecular evolution analysis of Tuberculosis Rv2204c protein

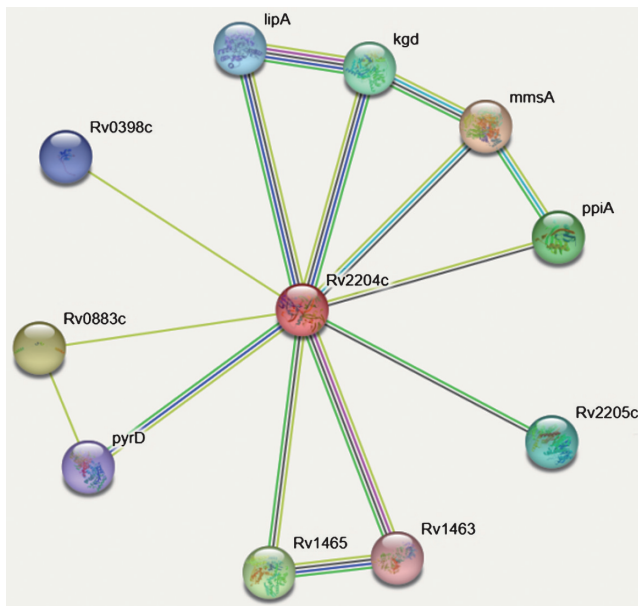


图 5 Rv2204c 蛋白相互作用蛋白预测
Fig. 5 Prediction of protein interactions of Rv2204c protein

讨论

LTBI 的诊断一直是结核病领域的难点,而目前 MTB 蛋白抗原用于 LTBI 的诊断效果欠佳,因此亟需新的抗原标志物。研究表明,Rv2204c 具有良好的免疫原性,能被 LTBI 患者免疫细胞识别并产生特异性免疫应答^[3-4],表明 Rv2204c 可能是 LTBI 的潜在靶标抗原。

本研究对 Rv2204c 进行生物信息学分析,预测该蛋白主要分布于细胞外、细胞质、细胞核,表明该蛋白可能在多位置发挥多种功能。分子进化树分析显示,Rv2204c 蛋白与海德堡分枝杆菌的编码蛋白具有最大同源性。在 STRING 中 Rv2204c 蛋白被注释为 HesB / IscA 家族,蛋白相互作用预测显示与 Rv2204c 发生相互作用的蛋白有 Rv0398c, Rv0883c, pyrD (Rv2139), Rv1465, Rv1463, Rv2205c, ppiA (Rv0009), mmsA (Rv0753c), kgd (Rv1248c), lipA (Rv2218)。这些蛋白与固氮、脂酸盐合成、 α -酮戊二酸

酶代谢、二氢乳酸脱氢酶、ATP 转运蛋白等有关。IscA 家族蛋白在大肠埃希菌中主要作为铁硫(Fe-S)簇的支架蛋白。铁硫(Fe-S)簇是存在于蛋白质中的重要生物辅助因子,与细胞铁稳态和氧化应激相关。在缺氧诱发的氧化应激条件下,IscA 已被证明可以介导 Fe-S 簇转移到铁氧还蛋白和 FNR 转录因子上,在大肠埃希菌厌氧硝酸盐呼吸过程中发挥重要作用^[6]。因此,IscA 有利于细菌在缺氧条件下的代谢。而结核分枝杆菌在缺氧条件下持续处于休眠状态,硝酸盐呼吸能力的增强可显著提高其在缺氧条件下的持续存活^[7]。这是否是 Rv2204c 蛋白发挥作用的途径有待进一步研究。肉芽肿的缺氧环境除了诱导氧化应激,还会导致对 MTB 铁的剥夺,研究表明在缺铁环境的存活能力有助于 TB 发展为 LTBI^[8],而铁硫(Fe-S)簇相关基因在铁限制时被诱导。

对 Rv2204c 的功能预测分析,很大程度上支持其用于 LTBI 的诊断,细胞表位预测结果也体现出其作为诊断抗原的潜力。 β -转角和无规则卷曲结构常含有 B 细胞的优势表位^[9],Rv2204c 蛋白 β -转角(10.17%)和无规则卷曲(39.83%)的预测结果支持这一点。此外,应用多个软件综合分析 T 细胞和 B 细胞抗原表位增加了预测的准确性。预测表明该蛋白具有多个优势候选 CTL 和 Th 细胞抗原表位,而仅 7% 的 MTB 蛋白质组被探索用于发现能激活 T 细胞反应的抗原。Pathakumari 等^[3-4]报道 Rv2204c 能够特异性激活 LTBI 的 T 细胞,产生比活动性结核更高的 IFN- γ 和 TNF- α 水平。因此,Rv2204c 蛋白可能是 T、B 细胞的良好抗原靶点。

生物信息学预测 Rv2204c 蛋白具备多个 B 细胞抗原表位和优势候补 T 细胞表位,提示 Rv2204c 可能是良好的 LTBI 诊断靶标,可为 LTBI 的发生机制研究及其诊断与治疗提供参考。

【参考文献】

- [1] WHO. Global tuberculosis report 2022 [R]. Geneva: World Health Organization, 2022.
- [2] 李小平,贾再兴,梁艳,等. 结核潜伏感染相关蛋白 Rv3407 结构和功能的生物信息学分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(8): 881-886, 896.
- [3] Pathakumari B, Devasundaram S, Raja A. Altered expression of antigen-specific memory and regulatory T-cell subsets differentiate latent and active tuberculosis [J]. Immunology, 2018, 153(3): 325-336.
- [4] Pathakumari B, Devasundaram S, Maddineni P, et al. Rv2204c, Rv0753c and Rv0009 antigens specific T cell responses in latent and active TB-a flow cytometry-based analysis [J]. Int J Med Microbiol, 2018, 308(2): 297-305.

- 432-444.
- [6] Thirupathi A, de Souza CT. Multi-regulatory network of ROS; the interconnection of ROS, PGC-1 α , and AMPK-SIRT1 during exercise[J]. J Physiol Biochem, 2017, 73(4): 487-494.
- [7] Zhang YJ, Wu Q. Sulforaphane protects intestinal epithelial cells against lipopolysaccharide-induced injury by activating the AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 4349-4360.
- [8] Li B, Du P, Du Y, et al. Luteolin alleviates inflammation and modulates gut microbiota in ulcerative colitis rats[J]. Life Sci, 2021, 269(1): 119008-119017.
- [9] Liu Y, Wang J, Zhang X, et al. Scutellarin exerts hypoglycemic and renal protective effects in db/db mice via the Nrf2/HO-1 Signaling Pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019(1): 1354345-1354357.
- [10] 赵云丽, 袁勇, 马晓莉, 等. 基于 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路研究香青兰总黄酮对大鼠结肠缺血再灌注损伤的保护机制[J]. 中国药房, 2021, 32(3): 278-283.
- [11] Neurath MF, Leppkes M. Resolution of ulcerative colitis[J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(6): 747-756.
- [12] de Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(12): 739-749.
- [13] Shao S, Wang D, Zheng W, et al. A unique polysaccharide from *Hericium erinaceus* mycelium ameliorates acetic acid-induced ulcerative colitis rats by modulating the composition of the gut microbiota, short chain fatty acids levels and GPR41/43 receptors[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 71(1): 411-422.
- [14] Wan P, Chen H, Guo Y, et al. Advances in treatment of ulcerative colitis with herbs: from bench to bedside[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(39): 14099-14104.
- [15] Zou Q, Zhang X, Liu X, et al. *Ficus carica* polysaccharide attenuates DSS-induced ulcerative colitis in C57BL/6 mice[J]. Food Funct, 2020, 11(7): 6666-6679.
- [16] Zeng S, Chen L, Sun Q, et al. Scutellarin ameliorates colitis-associated colorectal cancer by suppressing Wnt/ β -catenin signaling cascade[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 906(1): 174253-174267.
- [17] Zhou Z, He W, Tian H, et al. Thyme (*Thymus vulgaris* L.) polyphenols ameliorate DSS-induced ulcerative colitis of mice by mitigating intestinal barrier damage, regulating gut microbiota, and suppressing TLR4/NF- κ B-NLRP3 inflammasome pathways [J]. Food Funct, 2023, 14(2): 1113-1132.
- [18] Li G, Lin J, Zhang C, et al. Microbiota metabolite butyrate constrains neutrophil functions and ameliorates mucosal inflammation in inflammatory bowel disease[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1968257-1968269.
- [19] Hrnčir T, Hrnčírova L, Kverka M, et al. The role of gut microbiota in intestinal and liver diseases[J]. Lab Anim, 2019, 53(3): 271-280.
- [20] Zhu W, Winter MG, Byndloss MX, et al. Precision editing of the gut microbiota ameliorates colitis[J]. Nature, 2018, 553(7687): 208-211.
- [21] Qin S, Huang Z, Wang Y, et al. Probiotic potential of *Lactobacillus* isolated from horses and its therapeutic effect on DSS-induced colitis in mice[J]. Microb Pathog, 2022, 165(5): 105216-105228.
- [22] Zhou Y, Zhang M, Zhao X, et al. Ammonia exposure induced intestinal inflammation injury mediated by intestinal microbiota in broiler chickens via TLR4/TNF- α signaling pathway [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 226(1): 112832-112847.
- [23] Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, et al. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(7): 2219-2241.
- [24] Wu X, Wu Y, He L, et al. Effects of the intestinal microbial metabolite butyrate on the development of colorectal cancer[J]. J Cancer, 2018, 9(14): 2510-2517.
- [25] Hu L, Wu C, Zhang Z, et al. Pinocembrin protects against dextran sulfate sodium-induced rats colitis by ameliorating inflammation, improving barrier function and modulating gut microbiota[J]. Front Physiol, 2019, 10(1): 908-921.
- [26] Liu T, Song X, An Y, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG colonization in early life ameliorates inflammaging of offspring by activating SIRT1/AMPK/PGC-1 α pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021(1): 3328505-3328517.

【收稿日期】 2023-10-19 【修回日期】 2023-12-11

(上接 35 页)

- [5] Baatjies L, Loxton AG, Williams MJ. Host and bacterial iron homeostasis, an Undere-xplored area in tuberculosis biomarker research[J]. Front Immunol, 2021, 12: 742059.
- [6] Hasnat MA, Zupok A, Olas JJ, et al. A-type carrier proteins are involved in [4Fe-4S] cluster insertion into the radical S-adenosylmethionine protein MoaA for the synthesis of active molybdoenzymes[J]. J Bacteriol, 2021, 203(12): e0008621.
- [7] Levillain F, Poquet Y, Mallet L, et al. Horizontal acquisition of a hypoxia-responsive molybdenum cofactor biosynthesis pathway contributed to *Mycobacterium tuberculosis* s pathoadaptation[J]. PLoS Pathog, 2017, 13(11): e1006752.
- [8] Kurthkoti K, Amin H, Marakalala MJ, et al. The capacity of *Mycobacterium tuberculosis* to survive iron starvation might enable it to persist in iron-deprived microenvironments of human granulomas[J]. mBio, 2017, 8(4): e01092-17.
- [9] 李鹏川, 梁艳, 张林西, 等. 应用生物信息学分析结核分枝杆菌表位串联蛋白 W541 的结构和功能[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(12): 1345-1357.

【收稿日期】 2023-08-05 【修回日期】 2023-11-01