

DOI:10.13350/j.cjpb.240612

• 论著 •

结核分枝杆菌 *Rv1980c* 基因编码蛋白 MPT64 的生物信息学分析*

代云鹏¹, 王子豪¹, 付美多², 付璐^{1**}, 张林波^{2**}

(1. 吉林农业大学生命科学院, 吉林长春 130118; 2. 枣庄学院食品科学与制药工程学院)

【摘要】 目的 采用生物信息学方法分析、预测结核分枝杆菌 *Rv1980c* 基因编码蛋白 MPT64 的结构和功能。方法 通过 NCBI 网站获取 *Rv1980c* 基因的基本信息; 使用 ProtParam、ProtScale 和 ProtCompB 软件预测 MPT64 蛋白的理化性质和亚细胞定位; 使用 SignalP Server v. 4.0、TMHMM Server v. 2.0、NetNGlyc Server 1.0 和 Net Phos Server v. 3.1 对 MPT64 蛋白的信号肽、跨膜结构、糖基化及磷酸化位点进行分析; 使用 SOPMA 和 I-TASSER 预测 MPT64 蛋白的二级结构并对该蛋白的三级结构分子模型进行构建; 使用 BepiPred 和 NetMHCpan-4.1、NetMHCIIpan-4.0 对 MPT64 蛋白的抗原表位进行分析预测; 使用 VaxiJen、ToxIBT 对预测出的表位进行抗原相似性及毒性筛选; 使用 STRING 数据库预测 MPT64 的相互作用蛋白及其相关功能。结果 *Rv1980c* 编码的 MPT64 蛋白由 228 个氨基酸组成, 其分子式为 C₁₁₁₅H₁₇₂₉N₂₈₅O₃₄₂S₈, 理论等电点为 4.84, 平均亲水性系数为 -2.322, 不稳定性指数 28.73, 预测其为亲水性蛋白; 亚细胞可能定位于细胞外。MPT64 蛋白可能存在一个跨膜结构, 可能存在一个信号肽、两个糖基化位点和 25 个磷酸化位点。其二级结构包含 28.07% 的 α -螺旋(Hh), 18.86% 的 β -折叠(Ee), 5.26% 的 β -转角(Tt), 47.81% 无规则卷曲(Cc)。MPT64 蛋白含有 2 个 B 细胞优势表位, 12 个 T 细胞优势表位; 预测其互作蛋白为 FBPB、ESXA、MPT63、ESXB、NrdF1、FBPA、Pst S1、APA、CFP21、MPT70。结论 成功对 MPT64 蛋白进行了生物信息学分析与结构功能预测, 为 MPT64 的进一步研究奠定基础。

【关键词】 结核分枝杆菌; *Rv1980c*; MPT64; 生物信息学分析

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)06-0680-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Jun.; 19(6):680-684.]

Bioinformatics analysis of the protein MPT64 encoded by *Mycobacterium tuberculosis Rv1980c* gene

DAI Yunpeng¹, WANG Zihao¹, FU Meiduo², FU Lu¹, ZHANG Linbo² (1. College of Life Sciences, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China; 2. College of Food Sciences and Pharmaceutical Engineering, Zaozhuang University)***

【Abstract】 **Objective** To analyze the structure and function of MPT64 protein encoded by gene *Rv1980c* of *Mycobacterium tuberculosis* using bioinformatics methods. **Methods** The basic information of *Rv1980c* gene and MPT64 protein was obtained through the NCBI website. ProtParam, ProtScale and ProtCompB software were used to predict the physicochemical properties and subcellular localization of MPT64 protein. SignalP Server v. 4.0, TMHMM Server v. 2.0, NetNGlyc 1.0 server and Net-Phos Server v. 3.1 were used to predict the signal peptides, transmembrane structures, glycosylation and phosphorylation sites of MPT64 protein. SOPMA and I-TASSER were used to predict the secondary structure of MPT64 protein and to construct a tertiary structure model of the protein. BepiPred, NetMHCpan-4.1 and NetMHCIIpan-4.0 were used to predict the epitopes of MPT64 protein. VaxiJen and ToxIBTL were used to screen the antigenic similarity and toxicity of predicted epitopes. The STRING database was used to predict the interacting proteins of MPT64 and their related functions. **Results** The MPT64 encoded by *Rv1980c* consists of 228 amino acids, with a molecular formula of C₁₁₁₅H₁₇₂₉N₂₈₅O₃₄₂S₈. The theoretical isoelectric point of MPT64 is 4.84, the average hydrophilicity coefficient and instability index of which is -2.322 and 28.73 respectively. MPT64 is predicted to be a hydrophilic protein, which subcellular localization may be extracellular. MPT64 protein may have a transmembrane structure, possibly one signal peptide, two glycosylation sites and 25 phosphorylation sites. The secondary structure of MPT64 contains 28.07% α -helix (Hh), 18.86% β -fold (Ee), 5.26% β -corner (Tt) and 47.81% irregular curl (Cc). MPT64 protein contains 2 B cell dominant epitopes and 12 T cell dominant epitopes. Its interaction proteins are fbpB, esxA, mpt63, esxB, nrdF1, fbpA, pstS1,

* **【基金项目】** 吉林省自然科学基金(No. 20220101326JC)。

** **【通讯作者】** 张林波, E-mail: cczlb@126.com; 付璐, E-mail: f837615056@126.com

【作者简介】 代云鹏(1993-), 男, 安徽淮南人, 在读研究生, 主要从事微生物与免疫学研究。E-mail: 1363077349@qq.com

apa, cfp21, and MPT70 protein. **Conclusion** The bioinformatics analysis, structure and function prediction of MPT64 protein were carried out successfully, which laid the foundation for the further research on MPT64.

【Keywords】 *Mycobacterium tuberculosis*; Rv1980c; MPT64; bioinformatics analysis

结核病是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)引起的慢性传染性疾病,单一传染性病原体致死率全球排名第二,始终是公共卫生和人类健康的巨大威胁^[1]。世界卫生组织(WHO)发布的《全球结核病报告》指出,结核病每年新增病例约10万人,且在2020年至2021年期间全球结核病发病率上升3.6%^[2]。作为全球结核病高负担国家之一,我国结核病的预防和控制面临着新的挑战,迫切需要深入探索MTB致病机制、提高现有疫苗保护效力、建立快速诊断方法。

目前,MTB的全部基因组信息已经获得,但其编码的蛋白功能并未解析完全。MPT64蛋白由MTB RD2区基因Rv1980c编码,是结核分枝杆菌感染早期分泌的主要蛋白质之一,可能与MTB的侵染与长期潜伏有关^[3-5]。研究发现MPT64位于氨基酸残基G173和A187之间的CE15区域,可诱导豚鼠机体产生特异性迟发型超敏反应,表明MPT64有可能是具有免疫保护性抗原的蛋白^[6]。但目前关于该蛋白的结构与作用机制仍不完全明确。

本研究利用生物信息学方法对MPT64蛋白的结构和功能进行预测分析,为进一步了解该蛋白在MTB长期潜伏感染机制中的作用提供理论依据,为新型抗结核疫苗及诊断试剂的研发提供参考。

材料与方法

1 目的基因相关编码信息获取

结核分枝杆菌(H37Rv)的全基因组信息从美国国立生物技术信息中心NCBI(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)中获取。从NCBI GenBank中获得MPT64(Rv1980c)基因ID为885925,基因组序列为NC_000962.3, MPT64的蛋白序列为NP_216496.1。

2 方法

2.1 MPT64蛋白基本理化性质分析 使用在线软件ProtParam(<http://www.predictproteins.org/>)分析MPT64的分子式、分子量、等电点、氨基酸组成、不稳定指数等相关理化性质。

2.2 MPT64蛋白的亲疏水性分析及亚细胞定位 使用ProtScale(<https://web.expasy.org/protscale/>)预测和分析MPT64蛋白的亲疏水性和可溶性;使用Prot-CompB(<http://www.softberry.com/berry.phtml?topic=index&group=programs&subgroup=proloc>)预测MPT64蛋白在菌体细胞中分布。

2.3 MPT64蛋白信号肽、跨膜区、糖基化及磷酸化位点预测 使用SignalP Server v. 5.0(SignalP-5.0-redirect dtu.dk)、TMHMM Server v. 2.0(TMHMM-2.0-redirect dtu.dk)、NetNGlyc 1.0 server(<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetNGlyc/>)、NetPhos Server v. 3.1(<https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?NetPhos-3.1>)预测MPT64的信号肽的数量、跨膜区域、糖基化和磷酸化位点。

2.4 MPT64蛋白结构分析 使用SOPMA和I-TASSER(<https://zhanggroup.org/I-TASSER/>)分析MPT64蛋白的二级结构并进行三级结构模型建立。

2.5 MPT64蛋白抗原表位分析及抗原相似性及毒性评价 使用BepiPred(BepiPred 3.0-DTU Health Tech-Bioinformatic Services)、NetMHCpan-4.1(<https://services.healthtech.dtu.dk/service.php?NetMHCpan-4.1>)、NetMHCIIpan-4.0(NetMHCIIpan-4.0-Services-DTU Health Tech)预测MPT64蛋白的B细胞抗原表位、T细胞抗原表位(T细胞MHC I抗原表位和T细胞T细胞MHC II抗原表位);使用VaxiJen(<http://www.ddg-pharmfac.net/vaxijen/VaxiJen/VaxiJen.html>)、ToxIBTL(<http://server.wei-group.net/ToxIBTL>)预测MPT64免疫优势表位的抗原相似性及毒性。

2.6 MPT64蛋白相互作用蛋白预测 使用STRING数据库对MPT64蛋白相互作用蛋白进行预测和分析。

结果

1 MPT64蛋白的理化性质分析

将NCBI中获取的MPT64蛋白氨基酸序列输入在线软件Protparam中进行分析。预测结果显示,该蛋白分子式为C₁₁₁₅H₁₇₂₉N₂₈₅O₃₄₂S₈,由3478个原子构成,包含C、H、N、O、S五种元素,相对分子质量为24855.18,理论等电点(pI)为4.84。该蛋白由20种共228个氨基酸构成,其中谷氨酰胺(Gln)占7.0%,亮氨酸(Leu)占7.5%,脯氨酸(Pro)占8.3%,苏氨酸(Thr)占9.2%,缬氨酸(val)占7.0%,其余氨基酸所占比例均不足7%。MPT64蛋白中带正电荷的氨基酸残基(Arg+Lys)总数为15,带负电荷的氨基酸残基(Asp+Glu)总数为20。该蛋白的不稳定指数为28.73,可能是一个稳定蛋白。脂肪族指数为82.19。

2 MPT64 蛋白的亲疏水性分析及亚细胞定位

使用 ProtScale 分析 MPT64 蛋白的亲疏水性氨基酸残基分布,结果见图 1。其中单个氨基酸的亲水性系数最大值为 3.067,最小值为-2.322,预测结果显示该蛋白为亲水性蛋白。应用 ProtCompB 对 MPT64 进行亚细胞定位分析,预测该蛋白为分泌蛋白。

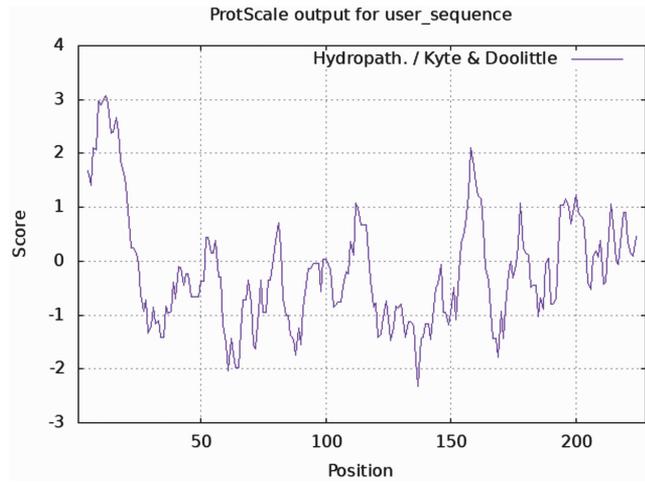


图 1 MPT64 蛋白的亲疏水性分析
Fig. 1 Hydrophilic analysis of MPT64 protein

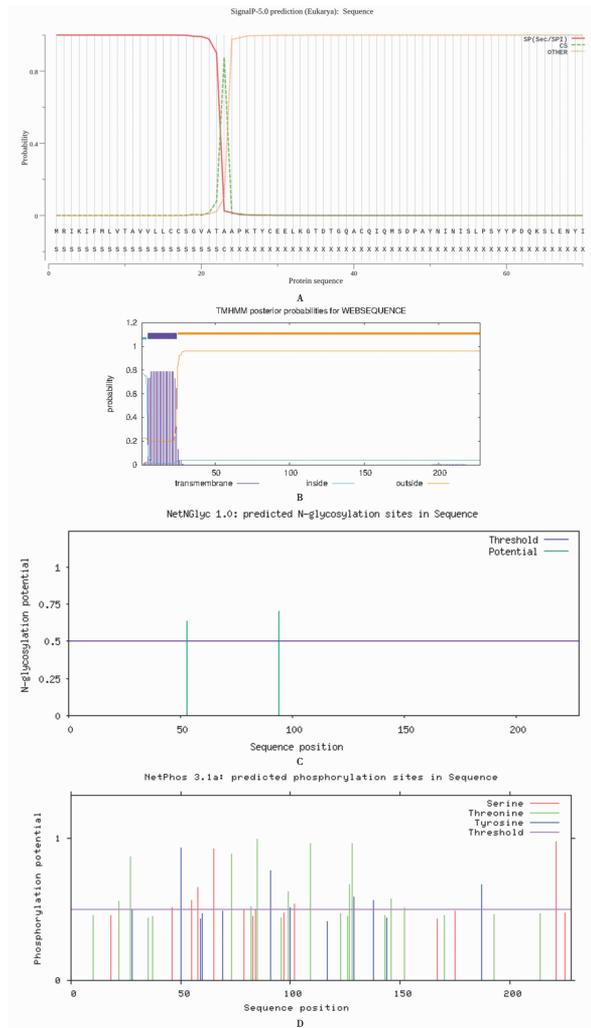
3 MPT64 蛋白的信号肽、跨膜区、糖基化及磷酸化位点预测分析

使用 SignalP 4.0 Server 软件对 MPT64 蛋白信号肽进行预测分析,预测结果显示在 23 和 24 号氨基酸之间存在断裂部位:ATA-AP。且存在信号肽的可能性大,预测结果为:0.8759。应用 TMHMM 分析该蛋白跨膜区域,结果显示,该蛋白 1-4 位氨基酸序列位于细胞膜内;5-24 位氨基酸序列位于细胞膜上;25-228 位于细胞膜外。NetNGlyc1.0 在线软件预测 MPT64 蛋白存在两个潜在的 N-型糖基化位点,分别位于序列的 53 与 94 号位置,预测得分分别为 0.6351 与 0.7009,预测结果大于阈值 0.5。NetPhos3.1 软件预测结果显示,MPT64 蛋白共有 8 个丝氨酸磷酸化位点,11 个苏氨酸磷酸化位点,6 个酪氨酸磷酸化位点(图 2)。

4 MPT64 蛋白的二、三级结构分析

蛋白质结构分析是其功能预测的重要手段,确定蛋白质的结构对于生物学研究非常重要。通过 SOPMA 软件对 MPT64 蛋白的二级结构预测分析,结果如图 3A 所示。其中 α -螺旋(Hh)64 个占比 28.07%, β -折叠(Ee)43 个占比 18.86%, β -转角(Tt)12 个占比 5.26%,无规则卷曲(Ce)109 个占比 47.81%。通过 I-TASSER 蛋白质分析软件绘制 MPT64 蛋白的三级结构模型,预测最优模型如图 3B 所示。该模型 C-score

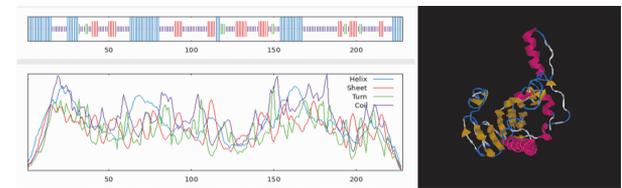
评分为-0.62, TM-score 评分为 0.63 ± 0.13 , RMSD 评分为 6.9 ± 4.1 。



A MPT64 蛋白的信号肽预测结果 B MPT64 蛋白的跨膜区域预测结果 C MPT64 蛋白的糖基化位点预测结果 D MPT64 蛋白的磷酸化位点预测结果

图 2 MPT64 蛋白的信号肽、跨膜区、糖基化及磷酸化位点预测分析
A Signal peptide prediction results of MPT64 protein B Transmembrane region prediction results of MPT64 protein C Prediction of glycosylation sites of MPT64 protein D Prediction of acid phosphorylation sites of MPT64 protein

Fig. 2 Predictive analysis of signal peptides, transmembrane regions, glycosylation and phosphorylation sites of MPT64 protein



A MPT64 蛋白的二级结构预测结果 B MPT64 蛋白的三级结构预测结果

图 3 MPT64 蛋白的蛋白的二、三级结构预测
A Secondary structure prediction results of MPT64 protein B Tertiary structure prediction results of MPT64 protein

Fig. 3 Secondary and tertiary structure prediction of MPT64 protein

5 MPT64 蛋白抗原表位、抗原相似性及毒性预测结

果

使用 Bepipred、NetMHCpan-4.1、NetMHCIIpan-4.0 预测 MPT64 蛋白的 B 细胞抗原表位、T 细胞抗原表位(T 细胞 MHC I 抗原表位和 T 细胞 MHC II 抗原表位),并使用 VaxiJen、ToxIBTL 预测 MPT64 免疫优势表位的抗原相似性及毒性,结果共筛选 2 个优势 B 细胞表位(表 1),12 个优势 T 细胞表位(表 2)。

表 1 MPT64 蛋白 B 细胞表位预测
Table 1 MPT64 protein B cell epitope prediction

表位序列 Epitope sequence	位置 Position	表位预测得分 Predicted score of epitopes	抗原相似性得分 Antigen similarity score	毒性得分 Toxicity score
SKQTGQQVSIAPNAGLDPV	166_184	0.581	1.0809	1.79E-24
TSSTPREAPYELN	81_93	0.555	0.841	6.36E-10

表 2 MPT64 蛋白 T 细胞表位预测
Table 2 MPT64 protein T cell epitope prediction

表位序列 Epitope sequence	位置 Position	表位预测得分 Predicted score of epitopes	抗原相似性得分 Antigen similarity score	毒性得分 Toxicity score
APNAGLDPV	176_184	0.491	0.9628	3.43E-29
ATYQSAIPPR	97_106	0.468	0.7045	2.65E-19
NINISLPSY	50_58	0.439	1.6019	3.77E-18
TYQSAIPPR	98_106	0.425	0.7798	5.16E-23
TSSTPREAPY	81_90	0.423	0.651	1.71E-13
DPLPVVFPI	152_160	0.388	1.2809	1.59E-16
EAAGPTQVL	208_216	0.378	0.8882	1.69E-32
REAPYELNI	86_94	0.3	0.9957	1.64E-11
DPLPVVFPIV	152_161	0.244	1.2544	1.59E-20
APKTYCEEL	23_31	0.215	0.7782	7.17E-07
TPREAPYEL	84_92	0.145	0.4777	1.13E-07
GTHPTTTYK	121_129	0.137	1.2579	1.19E-19

6 MPT64 蛋白相互作用蛋白预测

通过 STRING 在线分析工具预测能与 MPT64 蛋白相互作用的蛋白,结果见图 4。FBPB、ESXA、MPT63、ESXB、NrdF1、FBPA、Pst S1、APA、CFP21、MPT70 为 MPT64 的相互作用蛋白。

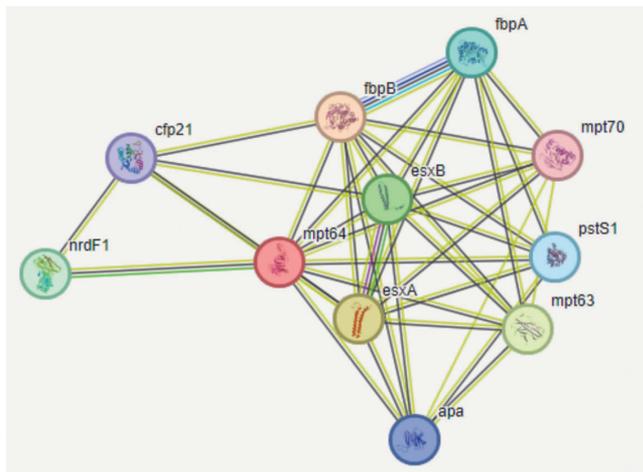


图 4 MPT64 相互作用蛋白预测
Fig. 4 Protein interaction prediction of MPT64 protein

讨论

结核分枝杆菌感染后导致的结核病依旧是危害人类健康的主要传染病之一,我国是全球结核病高负担国家之一^[2]。目前,卡介苗(BCG)是市面上唯一能够预防结核病的疫苗,但其对成人结核病的预防效果较差。有研究者指出,BCG 相较于 MTB,缺失了一段毒力基因序列(RD 区),而这段基因与结核分枝杆菌毒力、侵染能力相关,同时也参与机体免疫应答^[7-9]。所以 RD 区在疫苗研制方面具有独特的优越性,有重要的研究价值。

MPT64 蛋白是一种由 RD2 区 Rv1980c 基因编码并分泌到内质网中的分泌蛋白,但目前对其功能以及其免疫调节作用的研究较少。有报道称,MPT64 蛋白可以诱导巨噬细胞吞噬体膜的溶解^[10-11]。MPT64 在 MTB 感染早期分泌,可充当毒力因子,能够在巨噬细胞中粘附、并在侵袭和细胞裂解中起作用。MPT64 能够上调 bcl-2 抑制巨噬细胞的凋亡并增加 MTB 的存活,这可能与 MTB 侵袭巨噬细胞后长期潜伏有关^[11-24]。此外,MPT64 可以刺激 T 细胞来调节免疫应答,从而引起迟发型超敏反应、促炎细胞因子的过表达和活性氧的产生。MPT64 可能是具有保护活力的抗原性分子^[25-26]。

本研究利用生物信息学方法对 MPT64 的理化性质、结构与功能等信息进行了分析与预测。本研究预测 MPT64 蛋白是膜外分泌蛋白,与 Fihiruddin 等^[27] 研究结果吻合。结构分析结果显示,MPT64 蛋白的二级结构主要为无规则卷曲与 α -螺旋,这两种结构对于维持蛋白质的稳定性和功能至关重要,预测结果提示该蛋白有较好的稳定性,并发挥抗原性等重要作用。免疫表位预测结果显示,MPT64 蛋白有 2 个优势 B 细胞抗原表位和 12 个优势 T 细胞抗原表位,且这 14 个表位均存在免疫原性强、抗原相似性强、毒性低的优点。说明 MPT64 蛋白具有较好的免疫原性与抗原性,有潜力成为结核病疫苗研制及体外诊断试剂研发的热点蛋白分子。STRING 数据库分析显示 MPT64 蛋白与 FBPB、ESXA、MPT63、ESXB、NrdF1、FBPA、Pst S1、APA、CFP21、MPT70 蛋白可能存在互相作用,提示该蛋白可能与结核分枝杆菌引起的体液免疫应答有关。

本研究对 MPT64 蛋白进行多角度系统分析,通过预测软件间的相互佐证提高了预测的准确度,通过 MPT64 蛋白的 B 细胞抗原表位、T 细胞抗原表位(T 细胞 MHC I 抗原表位和 T 细胞 MHC II 抗原表位)、理化性质性质及结构预测,为结核病的预防与治疗提供免疫优势表位,为 MPT64 的进一步研究提供参考。

【参考文献】

- [1] Bussi C, Gutierrez MG. *Mycobacterium tuberculosis* infection of host cells in space and time[J]. FEMS Microbiol Rev, 2019 43(4):341-361.
- [2] WHO. World health statistics 2023; monitoring health for the SDGs, sustainable development goals[R]. Geneva; World Health Organization, 2023.
- [3] Roche PW, Winter N, Triccas JA, et al. Expression of *Mycobacterium tuberculosis* MPT64 in recombinant Myco. smegmatis; purification, immunogenicity and application to skin tests for tuberculosis[J]. Clin Exp Immunol, 1996 103(2):226-232.
- [4] Gaillard T, Fabre M, Martinaud C, et al. Assessment of the SD Bioline Ag MPT64 RapidTM and the MGITTM TBc identification tests for the diagnosis of tuberculosis[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011 70(1):154-156.
- [5] Wang Z, Potter BM, Gray AM, et al. The solution structure of antigen MPT64 from *Mycobacterium tuberculosis* defines a new family of beta-grasp proteins[J]. J Mol Biol, 2007 366(2):375-381.
- [6] Wang Q, Lei C, Wan H, et al. Improved cellular immune response elicited by a ubiquitin-fused DNA vaccine against *Mycobacterium tuberculosis*[J]. DNA Cell Biol, 2012 31(4):489-495.
- [7] Barcat JA, Kantor IN, Ritacco V, et al. One hundred years of BCG vaccine[J]. Medicina (B Aires), 2021 81(6):1007-1014.
- [8] Kowalewicz-Kulbat M, Loch C. Recombinant BCG to enhance its immunomodulatory activities[J]. Vaccines (Basel), 2022 10(5):827.
- [9] Nadolinskaia NI, Kotliarova MS, Goncharenko AV. FightinG TUBERCULOSIS; In search of a BCG Replacement[J]. Microorganisms, 2022 11(1):51.
- [10] Mehra A, Zahra A, Thompson V, et al. *Mycobacterium tuberculosis* type VII secreted effector EsxH targets host ESCRT to impair trafficking[J]. PLoS Pathog, 2013 9(10):e1003734.
- [11] Singh S, Maurya SK, Aqdas M, et al. *Mycobacterium tuberculosis* exploits MPT64 to generate myeloid-derived suppressor cells to evade the immune system[J]. Cell Mol Life Sci, 79(11):567.
- [12] Pal R, Bisht MK, Mukhopadhyay S. Secretory proteins of *Mycobacterium tuberculosis* and their roles in modulation of host immune responses; focus on therapeutic targets[J]. FEBS J, 2022 289(14):4146-4171.
- [13] Wang Q, Liu S, Tang Y, et al. MPT64 protein from *Mycobacterium tuberculosis* inhibits apoptosis of macrophages through NF-kB-miRNA21-Bcl-2 pathway [J]. PLoS One, 2014 9(7):e100949.
- [14] Queval CJ, Brosch R, Simeone R. The macrophage: a disputed fortress in the battle against *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Front Microbiol, 2017(8):2284.
- [15] Wang Z, Jiang H, Chen S, et al. The mitochondrial phosphatase PGAM5 functions at the convergence point of multiple necrotic death pathways[J]. Cell, 2012 148(1-2):228-243.
- [16] Cambier CJ, Falkow S, Ramakrishnan L. Host evasion and exploitation schemes of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Cell, 2014 159(7):1497-1509.
- [17] Harding CV, Boom WH. Regulation of antigen presentation by *Mycobacterium tuberculosis*: a role for Toll-like receptors [J]. Nat Rev Microbiol, 2010 8(4):296-307.
- [18] Velmurugan K, Chen B, Miller JL, et al. *Mycobacterium tuberculosis* nuoG is a virulence gene that inhibits apoptosis of infected host cells [J]. PLoS Pathog, 2007 3(7):e110.
- [19] Ouimet M, Koster S, Sakowski E, et al. *Mycobacterium tuberculosis* induces the miR-33 locus to reprogram autophagy and host lipid metabolism [J]. Nat Immunol, 2016 17(6):677-686.
- [20] Zhai W, Wu F, Zhang Y, et al. The immune escape mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Int J Mol Sci, 2019 20(2):340.
- [21] Ernst JD. Mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis* immune evasion as challenges to TB vaccine design [J]. Cell Host Microbe, 2018 24(1):34-42.
- [22] 罗鹏征, 马锐, 王佩, 等. 结核分枝杆菌 Rv1511 基因编码蛋白的生物信息学分析与制备 [J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(5):536-541, 546.
- [23] 刘畅, 冯敏, 王晓强, 等. 结核分枝杆菌 Rv0824c 基因编码蛋白的生物信息学分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(7):782-786, 792.
- [24] 苏继营, 卜令广, 付玉荣, 等. 结核分枝杆菌休眠相关蛋白 Tgs3 的生物信息学分析 [J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(10):1132-1136.
- [25] Lerner TR, Borel S, Gutierrez MG. The innate immune response in human tuberculosis [J]. Cell Microbiol, 2015 17(9):1277-1285.
- [26] Mayer-Barber KD, Andrade BB, Barber DL, et al. Innate and adaptive interferons suppress IL-1 α and IL-1 β production by distinct pulmonary myeloid subsets during *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. Immunity, 2011 35(6):1023-1034.
- [27] Fihiruddin F, Inayati N, Jannah R, et al. Expression and epitope prediction of MPT64 recombinant proteins from clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* as immunoserodiagnostic candidates [J]. Vet World, 2022 15(10):2376-2383.

【收稿日期】 2024-01-02 【修回日期】 2024-03-26