

# 分枝杆菌细胞壁脂质 PDIM 致病机制研究进展

黄新华,王德成

复旦大学上海医学院教育部/卫生部医学分子病毒学重点实验室,上海 200032

**摘要** 结核分枝杆菌(Mycobacterium Tuberculosis,MTB)是导致人和动物结核病的病原体。MTB 细胞壁成分复杂,功能多样,不但帮助分枝杆菌抵御外界不良的生活环境,同时在细菌逃逸宿主免疫攻击和致病过程中也发挥重要作用。脂质占细胞壁干重的 60%以上,其高含量与细菌毒力密切相关。MTB 不含内毒素,也不产生外毒素和侵袭性酶类,其致病性主要与占细胞壁干重 60%以上的脂质成分密切相关。PDIM (phthiocerol dimycocerosate) 作为细胞壁组分中独特而重要的结构,在维持细菌正常结构上发挥重要作用。由于 PDIM 在细胞壁分布的广泛性,研究发现 PDIM 在病原体-宿主的相互作用过程中也扮演重要角色,尤其是在细菌的早期侵染及进入巨噬细胞环节中发挥积极作用。对 PDIM 重要致病和毒力损伤机制研究,不仅加深对病原体-宿主互作网络中的理解,还有望为结核病的治疗带来新的希望与突破。

**关键词** 分枝杆菌;PDIM;脂质;致病机制

**中图分类号** Q342

**文献标识码** A

**doi** 10.3981/j.issn.1000-7857.2012.07.010

## Research Advances in the Pathogenesis of Mycobacterial Cell Wall Lipids PDIM

HUANG Xinhua, WANG Decheng

Key Laboratory of Medical Molecular Virology, Ministry of Education and Health, Shanghai Medical School, Fudan University, Shanghai 200032, China

**Abstract** Mycobacterium Tuberculosis (MTB) is the pathogen that could induce severe contagious disease. The cell wall of MTB is complexed and composed of complicated components, such as lipids. The envelope of MTB is the high content of lipid, constituting up to 60% of the dry weight of mycobacteria. It has been demonstrated that the prominent role is played by mycobacterial lipids in pathogenesis, notably in tuberculosis. The most lipids are phthiocerol dimycocerosate (PDIM), which is an important cell wall lipid of pathogenic mycobacterium and it has been intensively studied since being shown to promote MTB virulence. Recent studies have suggested that PDIM play a role in cell wall permeability, modulating the early immune responses of murine macrophages, participating in both the receptor-dependent phagocytosis of Mtb and the prevention of phagosomal acidification. However, its cellular and molecular mechanisms of action still remain unknown. Thus, research on the pathogenicity of PDIM not only is helpful to understand the interaction between bacterium and host cell, but also brings a new hope and a breakthrough for the TB treatment.

**Keywords** mycobacterium; PDIM; lipid; pathogenesis

### 0 引言

分枝杆菌(Mycobacterium)细胞壁成分复杂、功能多样,不

但帮助分枝杆菌抵御外界不良的生活环境,同时在细菌逃逸宿主免疫系统过程中也发挥重要作用。脂质占细胞壁干重的

收稿日期:2011-10-17;修回日期:2011-12-12

基金项目:国家自然科学基金项目(31001045)

作者简介:黄新华,博士研究生,研究方向为结核分枝杆菌的分子生物学与致病机制,电子信箱:xinyunxiangzhu@126.com;王德成(通信作者),讲师,研究方向为结核分枝杆菌的致病机制,电子信箱:wdc268@yahoo.com.cn

60%以上,其高含量与细菌毒力密切相关,如 PDIM、LAM、脂多糖等<sup>[1-6]</sup>,这些脂质成分的多样性和复杂性是 MTB 细胞壁的最重要特征之一,也在维持细胞壁结构完整及细菌致病性上起着十分重要的作用。

分枝杆菌细胞壁(图 1<sup>[7]</sup>)主要包括 3 个共价连接的结构:肽聚糖、阿拉伯半乳糖和霉菌酸,它们形成细胞壁的中心层,霉菌酸共价连接形成一个流动性非常低的疏水层,也叫细菌的浆膜。细菌的浆膜外层包括很多非共价结合的游离脂质,如 phthiocerol dimycocerosates (PDIM),酚糖酯(phenolic glycolipids, PGL),索状因子和硫酯等。这些脂质大多数是分枝杆菌所特有的。分枝杆菌最外层是细菌的囊结构,主要包括葡聚糖、阿拉伯甘露聚糖等多糖。PDIM 是致病性分枝杆菌细胞壁表面含量最为丰富的一类脂质。

负责编码合成和运输 PDIM 的基因有 17 个,基因总大小为 50kb,超过 1% 的细菌基因组(图 2)。其中基因 *tesA*, *fadD26*, *ppsABCDE*, *mas*, *fadD28* 负责合成 PDIM,这些基因突变后就不能合成 PDIM,菌株的 PDIM 就缺失,而基因

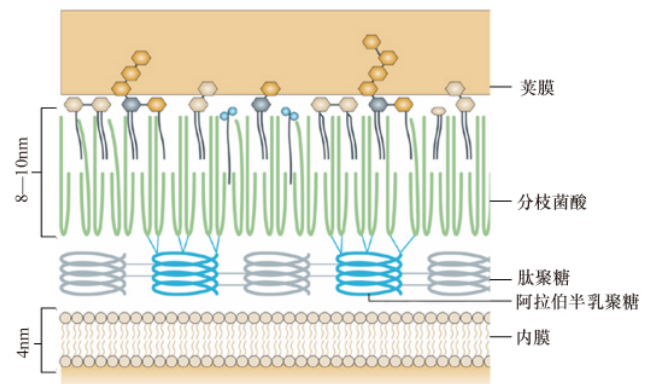


图 1 结核分枝杆菌细胞壁结构  
Fig. 1 Structure of MTB cell wall

*ddrABC*, *papA5*, *mmpL7* 负责将胞浆中生成的 PDIM 通过细胞膜将脂质运输到细胞壁的表面,这些基因突变后分枝杆菌仍能合成 PDIM,在胞浆中能检测到 PDIM,但细胞壁上的 PDIM 发生缺失。

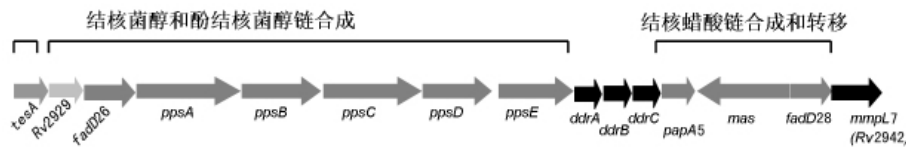


图 2 结核分枝杆菌细胞壁脂质 PDIM 合成运输的基因组织排列  
Fig. 2 Biosynthesis and transportation of PDIM of mycobacterium tuberculosis

## 1 PDIM 的主要功能

19 世纪 70 年代, Goren 等<sup>[8]</sup>发现 H37RV 菌株的 PDIM 自发缺失突变后,菌株毒力减弱,从而最早揭示 PDIM 可能是一个毒力成分。他们观察到 PDIM 自发缺失的 H37RV 突变株在感染豚鼠 29d 后,突变株引起的豚鼠肺表面结节数量少于野生型菌株感染的豚鼠,在感染后的第 50 天,突变株感染组的结节基本消失,而野生型菌株感染组的肺表面结节数量维持不变。在感染后的第 64 天,突变株在脾脏中的载菌量比野生型菌株少 3 个对数值。而 Kondo<sup>[9]</sup>用 PDIM 包被非毒力的结核分枝杆菌菌株后,其在小鼠的体内生存的时间比未包被的菌株要长,这说明 PDIM 使得 MTB 在体内的生存时间延长,细菌的毒力增加。

直到 20 年后, PDIM 合成和运输的基因与分枝杆菌毒力之间的关系才被确定。1999 年, Cox<sup>[10]</sup>利用信号标签转座子突变技术(signature-tagged transposon mutagenesis, STM)筛选出了 5 个在 C57BL/6 小鼠肺部生长受到抑制的 PDIM 突变株: *fadD26*, *fadD28*, *mmpL7* 以及 *ddrC* 基因插入突变株。*fadD26* 或 *fadD28* 突变后都不能合成 PDIM,而 *mmpL7* 或 *ddrC* 突变后分枝杆菌的胞浆虽然仍能合成 PDIM,但是没有 *mmpL7* 或 *ddrC* 将胞浆中的 PDIM 运输到细菌的细胞壁表面,使得细胞壁上

的 PDIM 缺失,也导致了分枝杆菌的毒力减弱,这说明了 PDIM 在细菌的位置定位对其功能的发挥也很重要。在感染后的 3 周,这些 PDIM 突变株在肺部的载菌量显著少于野生型菌株;突变株和野生型菌株在肝脏或脾脏中的载菌量没有统计学差异。因此,他们认为 PDIM 是分枝杆菌在小鼠肺部生长所特异需要的。组织病理学分析发现野生型菌株感染组的小鼠肺脏有多发性间质性肺炎并伴有严重的组织细胞和淋巴细胞浸润,而突变株感染组的小鼠肺脏只有散在的轻度的间质性肺炎,突变株引起的肺组织损伤程度明显轻于野生型菌株。同一年, Camacho<sup>[11]</sup>也用 STM 技术筛选出了 *fadD26*, *mmpL7* 以及 *ddrC* 突变株,在小鼠感染模型上减毒,进一步用细胞模型验证了 *mmpL7* 以及 *ddrC* 突变株在小鼠骨髓细胞内的增殖受到限制,而 *fadD26* 突变株在细胞内的增殖并没有受到影响。

自从 Cox<sup>[10]</sup>和 Camacho<sup>[11]</sup>证实 PDIM 缺失株在小鼠感染模型上明显减毒,揭示 PDIM 是一个重要的毒力单元后, PDIM 就得到了广泛的研究,但早期对它的研究还主要集中在其合成通路上,对其致病机制的研究相对缓慢, PDIM 在分枝杆菌感染过程中的确切作用还不清楚。直到最近十几年才发现了 PDIM 的一些功能。

## 2 PDIM 的致病机制

### 2.1 PDIM 影响分枝杆菌的细胞壁通透性

Camacho<sup>[12]</sup>在 2001 年证实 PDIM 影响结核分枝杆菌细胞壁的通透性,表现为 PDIM 缺失株对鹅去氧胆酸盐的吸收增加和对 0.1%SDS 的敏感性增加,说明 PDIM 影响了分枝杆菌的细胞壁通透性。PDIM 缺失可能对巨噬细胞产生的杀菌化合物的敏感性增加,使得 PDIM 缺失株在体内生长受限制。

### 2.2 PDIM 抵抗巨噬细胞产生的 NO 介导的杀伤作用

2004 年,Rousseau<sup>[13]</sup>观察到在感染后的 7d 内,PDIM 缺失株(*fadD26* 突变株)在静止的巨噬细胞(MBMM)内的复制速度和野生型菌株一样,但用 IFN- $\gamma$  刺激巨噬细胞(MBMM)后,PDIM 缺失株在活化的巨噬细胞内生长受到抑制,特别是在感染后的第 3 天、第 8 天,2 个菌株在胞内的增值出现明显的差异,而在抑制了细胞的 NO 的产生条件下,PDIM 缺失株的这种生长缺陷被逆转,这说明 PDIM 抵抗了活化的宿主细胞产生的 NO 的杀伤作用,因此可以推断 PDIM 缺失株在小鼠体内复制受限制,部分是因为其对 NO 介导的杀菌作用的敏感性增加。但是 J. P. Murry 等<sup>[14]</sup>却发现 *drrA* 突变株在体外培养、在巨噬细胞和小鼠 C57BL/6J 体内对 NO 的敏感性并未增加,提示不同的 PDIM 缺失株对 NO 的敏感性不一样,PDIM 可能在感染过程中对抵抗 NO 以外的其它免疫介导的杀菌机制发挥作用。另外,他们通过静脉感染 BALB/c 小鼠,观察了感染后的 4 个月。在急性期感染期(感染后的 21d 以内),*fadD26* 突变株在肺脏和脾脏的载菌量明显少于野生型菌株。因此,他们认为 PDIM 对结核分枝杆菌(Mt103)在肺脏和脾脏的增值都是必须的,这一结果与 Cox<sup>[10]</sup>发现 PDIM 对 MTB(Erdman) 仅在 C57BL/6 小鼠的肺脏中的增值所必须的结果不一致。所以,他们又感染了 C57BL/6 小鼠进行验证,发现和感染 BALB/c 小鼠的结果相似。他们认为造成结果不一致的原因不是因为实验所用的小鼠的不同引起的,而可能是因为所用的菌株或感染的部位不一样。在慢性感染时期(感染后的第 21—146 天),PDIM 缺失株和野生型菌株在肺脏中的载菌量都有所下降,但是突变株下降的更明显,而在脾脏两个菌株的载菌量都维持在同一水平,这就说明 PDIM 对结核分枝杆菌在脾脏中的增值发挥了重要作用,但在持续感染(persistence)过程中并没有作用。组织病理学分析发现野生型菌株在感染后的 42d 就能引起肺部的肉芽肿,而突变株在感染后的 4 个月才引起肉芽肿,突变株引起的肉芽肿时间推迟可能与其在急性感染期的载菌量有关。另外他们也发现跟野生菌株相比,PDIM 缺失株在静止巨噬细胞内的运输并没有发生缺陷,即 PDIM 并不影响吞噬溶酶体的融合。因此,PDIM 并不是 MTB 阻止吞噬体成熟所必须的,即 PDIM 缺失株在小鼠体内生长缺陷并不是由于吞噬体的成熟引起。

因为 PDIM 影响了细胞壁的通透性,所以推论 PDIM 缺失株会释放或使细菌表面暴露一些和野生型菌株不一样的化合物,从而显著改变了感染后细胞的早期免疫反应。结果

发现,PDIM 缺失株感染 MBMM 后的 1d、2d 和 3d 分泌更多的细胞因子 TNF- $\alpha$ , IL-6, 而 IL-12p40 没有差异。用 PDIM 缺失株感染树突状细胞后也得到类似结果。这可能是 PDIM 缺失株诱导了早期感染的免疫反应,促进宿主生成更多的 TNF- $\alpha$ , IL-6 这些重要的细胞因子,大量的刺激招募其他的免疫细胞来控制早期感染。

### 2.3 PDIM 通过改变宿主细胞膜的脂质结构而影响分枝杆菌的侵染

PDIM 在致病过程中不只是被动的抵抗宿主细胞的杀伤。它位于细菌的最表面,很可能最先和宿主细胞接触,为 MTB 进入到细胞而提供一个通道,与细菌的其他组分一起参与保护细菌的过程,因此 PDIM 可能发挥的是一个更为主动的作用,来干扰细菌和吞噬细胞之间的对话。2009 年,Astarié-Dequeker<sup>[15]</sup>证实 PDIM 会插入到宿主细胞(MDMs 和 THP-1)的细胞膜,改变宿主细胞膜脂质结构,降低细胞膜的流动性,从而增加受体介导的吞噬并抑制吞噬体的酸化,为细菌在体内生存复制创造一个良好的环境。他们观察到 PDIM 缺失突变株增加了吞噬体酸化以及 H<sup>+</sup>-ATPas,这一作用是依赖胆固醇的,但并没影响吞噬体的成熟(吞噬体与溶酶体融合),也就是说 PDIM 只影响了吞噬体的酸化这一步,从而说明 PDIM 是 MTB 阻止吞噬体成熟所需要的,而不是必须的,还需要与其他的作用因子一起来实现。2004 年,K. Pethel<sup>[16]</sup>从结核分枝杆菌转座子插入突变库中筛选到了不能够抑制吞噬体成熟的突变株,其中包括 *fadD26* 突变株。*fadD26* 编码脂肪酸辅酶 A 连接酶,与 PDIM 的合成有关。但是 PDIM 是怎样插入到细胞膜上破坏宿主细胞的浆膜进而影响细菌进入到细胞,还不清楚。他们推测可能是因为 PDIM 是疏水性化合物,是通过非特异的脂质之间的相互作用,而不是通过识别特异的分子结构来改变宿主细胞的膜结构。PDIM 插入到宿主细胞膜后会改变膜的物理特性,比如降低膜脂质的流动性,但是具体影响了细胞的哪些功能也还不清楚。有少量文献<sup>[17-18]</sup>报道 TDM 和 GPL 插入到细胞的细胞膜上会破坏线粒体的呼吸和氧化磷酸化。

### 2.4 PDIM 抑制 T 细胞反应

Quintero-Macias<sup>[19]</sup>用一个有毒的临床分离株 MT103 和 PDIM 缺失突变株通过呼吸道感染小鼠来研究 PDIM 在体内的作用。在感染后 14d,PDIM 突变株对淋巴结有一些细胞毒性,而野生型菌株对肺部和淋巴结都没有细胞毒性。在感染后的 21d,PDIM 突变株对肺脏和淋巴结都有毒性,野生型菌株只对肺脏有细胞毒性。有趣的是在感染后的 21—60d(感染进行期),野生型菌株对肺部的毒性急剧下降。感染早期引起的细胞毒性有清除细菌的作用,因为通过细胞裂解细菌就没有了生存和复制的场所,如果早期感染引起的是凋亡,就能更好的将细菌包裹起来清除细菌,并有效的进行抗原呈递反应,启动获得性免疫反应,控制感染。野生型菌株和 PDIM 突变株引起的 T 细胞亚群(CD4+T 及 CD8+T)的动力学模式相

似,但是引起的幅度不一样,在肺部或淋巴结 PDIM 突变株引起的反应更强烈。他们认为 PDIM 缺失后会更好的引起 MHC-II 的抗原加载、CD4+T 反应 (IFN- $\gamma$  的产生、细胞毒性) 及随后的 CD8+T 反应。

## 2.5 PDIM 在感染过程中作为丙酸盐的解毒剂

Singh<sup>[20]</sup>在研究感染过程中 MTB 的氧化还原代谢事件时发现,结核分枝杆菌在体内感染过程中通过氧化宿主细胞的脂质来获取营养和能量,同时产生大量的丙酸盐。在这样的氧化还原条件下 WhiB3 会调节一些基因的表达,使过量的丙酸盐代谢生成细菌表面的毒力脂质 PDIM。因此,PDIM 在感染过程中帮助清除了细菌在体内感染过程中产生的过量的丙酸盐,以免细菌丙酸盐中毒。

## 2.6 PDIM 其他可能的致病机制

(1) PDIM 可进入到多级泡状结构,然后这些泡状体被释放到细胞外,感染临近的细胞,使得感染扩散,引起炎症反应,产生严重的组织病变。研究发现,细菌感染细胞时细菌的过量产生会外周脂质然后脱落进入到巨噬细胞<sup>[21]</sup>。脂质插入到宿主细胞膜上后会被运输到细胞里,然后聚集在溶酶体多泡结构处,这种结构可能是 MIIC 结构,它与 MHC II 分子加载抗原有关。泡状结构然后会通过一系列的胞吐过程被排到细胞外面的培养基中<sup>[22]</sup>,被临近的巨噬细胞吞噬,引起炎症反应,使得感染扩散,调节周围的细胞,维持肉芽肿结构。PDIM 是分枝杆菌表面脂质,因此很可能通过这种方式致病,使得细菌在肺脏中引起肉芽肿,这也能解释 PDIM 缺失株在肺脏中不能形成肉芽肿结构的现象。

(2) PDIM 可能通过调节宿主细胞凋亡而致病。近年来研究发现,结核分枝杆菌会调控宿主细胞的凋亡<sup>[23]</sup>,并且已经分离鉴定出了结核分枝杆菌调控凋亡的基因,19kD 蛋白、SecA2、MPT64、ESAT6、nouG、PknE、38kD 蛋白<sup>[24-30]</sup>。这些基因都是结核分枝杆菌的毒力基因,因此 PDIM 作为分枝杆菌病的毒力脂质,有可能通过调控宿主细胞的凋亡而介导致病过程。

(3) PDIM 隐藏了非脂质的抗原表位,一旦 PDIM 缺失后,抗原就会暴露并呈递,启动获得性免疫反应从而清除 PDIM 缺失株。

## 3 结论与展望

虽然目前研究发现了一些 PDIM 的功能,但其中的一些作用机制还需要深入研究,比如 PDIM 插入到宿主细胞膜后,影响了细胞的哪些功能? 野生型菌株和 PDIM 缺失株在早期感染时,为何肺脏的载菌量有显著差异? 为什么 PDIM 在细菌表面的位置对其发挥作用至关重要? 另外,PDIM 缺失株在动物感染模型上明显减毒,但是在体外的细胞感染模型,野生型菌株和 PDIM 缺失株在细胞内的增值情况相似;在细胞感染模型上 PDIM 缺失株未减毒这一问题也未得到解决。这些问题还值得深入研究,以便能够更好的阐明 PDIM 的致病性,

为治疗结核病提供新的方法和思路。

## 参考文献 (References)

- [1] Daffe M, Draper P. The envelope layers of mycobacteria with reference to their pathogenicity[J]. *Adv Microb Physio*, 1998, 39: 131-203.
- [2] Brennan P J, Nikaido H. The envelope of mycobacteria[J]. *Ann Rev Biochem*, 1995, 64: 29-63.
- [3] Cox J S, Chen B, McNeil M, et al. Complex lipid determines tissue-specific replication of *Mycobacterium tuberculosis* in mice [J]. *Nature*, 1999, 402(6757): 79-83.
- [4] Barry C E, Lee R E, Mdluli K, et al. Mycolic acids: Structure, biosynthesis and physiological functions[J]. *Prog Lipid Res*, 1998, 37(2-3): 143-179.
- [5] Liu J, Barry C E, Nikaido H. Cell wall: Physical structure and permeability [M]// Ratledge C, Dale J W, ed. *Mycobacteria: Molecular Biology and Virulence*. Oxford: Blackwell Science, 1999: 220-239.
- [6] Takayama K, Wang C, Besra G S. Pathway to synthesis and processing of mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18(1): 81-101.
- [7] Abdallah A M, Gey van Pittius N C, Champion P A, et al. Type VII secretion-mycobacteria show the way[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2007, 5(11): 883-891.
- [8] Gordon SV, Bottai D, Simeone R, et al. Pathogenicity in the tubercle bacillus: Molecular and evolutionary determinants[J]. *Bioessays*, 2009, 31(4): 378-88.
- [9] Kondo E, Kanai K. A suggested role of a host-parasite lipid complex in mycobacterial infection[J]. *Jpn J Med Sci Biol*, 1976, 29(4): 199-201.
- [10] Cox J S, Chen B, McNeil M, et al. Complex lipid determines tissue-specific replication of *Mycobacterium tuberculosis* in mice [J]. *Nature*, 1999, 402: 79-83.
- [11] Camacho L R, Ensergueix D, Perez E, et al. Identification of a virulence gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* by signature-tagged transposon mutagenesis[J]. *Mol Microbiol*, 1999, 34(2): 257-267.
- [12] Camacho L R, Constant P, Raynaud C, et al. Analysis of the phthiocerol dimycocerosate locus of *Mycobacterium tuberculosis*. Evidence that this lipid is involved in the cell wall permeability barrier [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(23): 19845-19854.
- [13] Rousseau C, Winter N, Pivert E, et al. Production of phthiocerol dimycocerosates protects *Mycobacterium tuberculosis* from the cidal activity of reactive nitrogen intermediates produced by macrophages and modulates the early immune response to infection [J]. *Cell Microbiol*, 2004, 6(3): 277-287.
- [14] Murry J P, Pandey A K, Sasseti C M, et al. Phthiocerol dimycocerosate transport is required for resisting interferon-gamma-independent immunity[J]. *J Infect Dis*, 2009, 200(5): 774-82.
- [15] Astarie-Dequeker C, Guyader L L, Malaga W, et al. Phthiocerol dimycocerosates of *M. tuberculosis* participate in macrophage invasion by inducing changes in the organization of plasma membrane lipids [J]. *PLoS Pathogens*, 2009, 5: e1000289.
- [16] Pethe K, Swenson D L, Alonso S, et al. Isolation of *Mycobacterium tuberculosis* mutants defective in the arrest of phagosome maturation[J]. *PNAS*, 2004, 101(37): 13642-13647.
- [17] Sut A, Sirugue S, Sixou S, Lakhdar-Ghazal F, et al. Mycobacteria glycolipids as potential pathogenicity effectors: Alteration of model and natural membranes[J]. *Biochemistry*, 1990, 29(36): 8498-8502.

- [18] Laneelle G, Tocanne J F. Evidence for penetration in liposomes and in mitochondrial membranes of a fluorescent analogue of cord factor[J]. *Eur J Biochem*, 1980, 109(1): 177-182.
- [19] Quintero-Macias L, Santos-Mendoza L, Donis-Maturano L, et al. T-cell responses and *in vivo* cytotoxicity in the target organ and the regional lymphoid tissue during airborne infection with the virulent *Mycobacterium tuberculosis* MT103 and its lipid mutant *fad026* [J]. *Scand J Immunol*, 2010, 71(1): 20-28.
- [20] Singh A, Crossman D K, Mai D B, et al. *Mycobacterium tuberculosis* WhiB3 maintains redox homeostasis by regulating virulence lipid anabolism to modulate macrophage response[J]. *PLoS pathogens*, 2009, 5(8): e1000545.
- [21] Beatty W L, Rhoades E R, Ullrich H J, et al. Trafficking and release of mycobacterial lipids from infected macrophages [J]. *Traffic*, 2000, 1(3): 235-247.
- [22] Beatty W L, Ullrich H J, Russell D G. Mycobacterial surface moieties are released from infected macrophages by a constitutive exocytic event [J]. *Eur J Cell Biol*, 2001, 80(1): 31-40.
- [23] Porcelli S A, Jacobs W R. Tuberculosis: Unsealing the apoptotic envelope[J]. *Nature Immunol*, 2008, 9(10): 1101-1102.
- [24] López M, Sly L M, Luu Y, et al. The 19-kDa *Mycobacterium tuberculosis* protein induces macrophage apoptosis through toll-like receptor-2 [J]. *J Immunol*, 2003, 170(5): 2409-2416.
- [25] Braunstein M, Espinosa B J, Chan J, et al. SecA2 functions in the secretion of superoxide dismutase A and in the virulence of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Mol Microbiol*, 2003, 48(2): 453-464.
- [26] Zhang J, Jiang R, Takayama H, et al. Survival of virulent *Mycobacterium tuberculosis* involves preventing apoptosis induced by Bcl-2 upregulation and release resulting from necrosis in J774 macrophage [J]. *Microbiol Immunol*, 2005, 49(9): 845-852.
- [27] Derrick S C, Morris S L. The ESAT6 protein of *Mycobacterium tuberculosis* induces apoptosis of macrophages by activating caspase expression [J]. *Cell Microbiol*, 2007, 9(6): 1547-1555.
- [28] Velmurugan K, Chen B, Miller J L, et al. *Mycobacterium tuberculosis* nuoG is a virulence gene that inhibits apoptosis of infected host cells [J]. *PLoS Pathogens*, 2007, 3(7): e110.
- [29] Jayakumar D, Jacobs W R Jr, Narayanan S. Protein kinase E of *Mycobacterium tuberculosis* has a role in the nitric oxide stress response and apoptosis in a human macrophage model of infection[J]. *Cell Microbiol*, 2008, 10(2): 365-374.
- [30] Sanchez A, Espinosa P, Esparza M A, et al. *Mycobacterium tuberculosis* 38-kDa lipoprotein is apoptogenic for human monocyte-derived macrophages[J]. *Scand J Immunol*, 2009, 69(1): 20-28.

(责任编辑 马骁骁)

· 学术动态 ·



## “第29届中国数据库学术会议”征文

由中国计算机学会数据库专业委员会主办的“第29届中国数据库学术会议”拟于2012年10月12—14日在合肥市召开。

征文范围:数据库实现新技术(云计算环境中的数据管理, Web 数据管理);查询处理与查询优化(数据流管理, XML 和半结构化数据);数据仓库和 OLAP(近似和非确定性数据库, 内容与知识管理);数据挖掘和知识发现(元数据管理, 数据集成和迁移);嵌入式数据库与移动数据库(并行和分布式数据库系统, 特定领域的数据库系统);数据库自我管理(智能用户接口技术, 空间和时态数据库系统);多媒体数据库技术(数据隐私与安全, 信息检索与数据库);物联网数据管理(数据库系统性能评测, 新型存储中的数据管理)。

全文截止日期:2012年5月1日。

联系电话:0551-3601560。

电子信箱:jpq@ustc.edu.cn。

会议网站:<http://kdelab.ustc.edu.cn/ndbc2012/>。