

• 综 述 •

## 细菌能量代谢与致病性研究进展\*

赵嘉俊<sup>1,2</sup>, 袁建波<sup>1,2</sup>, 王 璐<sup>1,2</sup>, 黄 健<sup>1,2</sup> 综述, 闵 迅<sup>1,2,△</sup> 审校

1. 遵义医科大学检验医学院, 贵州遵义 563003; 2. 遵义医科大学附属医院医学检验科, 贵州遵义 563003

**摘 要:** 能量代谢是细菌生长繁殖的基础, 也是影响其致病的重要因素。文章综述了细菌能量代谢各环节对其的生理意义, 讨论了不同细菌能量代谢相关基因或酶缺失后对其致病性影响的意义以及存在的问题。能量代谢的相关基因或酶有望成为抗菌药物的新靶标位点, 为细菌性疾病的预防和细菌耐药性提供新思路。

**关键词:** 细菌; 能量代谢; 三磷酸腺苷; 致病性

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.07.021

**中图法分类号:** Q936

**文章编号:** 1673-4130(2024)07-0867-05

**文献标志码:** A

## Research progress in bacterial energy metabolism and pathogenicity\*

ZHAO Jiajun<sup>1,2</sup>, YUAN Jianbo<sup>1,2</sup>, WANG Lu<sup>1,2</sup>, HUANG Jian<sup>1,2</sup>, MIN Xun<sup>1,2,△</sup>

1. School of Laboratory Medicine, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563003, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563003, China

**Abstract:** Energy metabolism is the basis for bacterial growth and reproduction, and it is also an important factor affecting its pathogenicity. In this paper, the physiological significance of each link of bacterial energy metabolism is reviewed, and the significance and existing problems of the pathogenicity of different bacterial energy metabolism-related genes or enzymes are discussed. Genes or enzymes related to energy metabolism are likely to become new target sites for antibiotics, providing new ideas for the prevention of bacterial diseases.

**Key words:** bacteria; energy metabolism; adenosine triphosphate; pathogenicity

细菌是自然界数量最多、分布最广、最为常见的微生物。细菌不仅能够引起某些特定疾病, 还可以作为机会致病菌, 当宿主免疫力下降发生菌群失调而造成机体的感染<sup>[1]</sup>。全球每年约 770 万人死于细菌感染, 占总死亡人数的 13.6%, 高居第二大死因(仅次于缺血性心脏病)<sup>[2]</sup>。

细菌对宿主的致病性主要取决于自身毒力因子和与宿主相互作用。毒力因子主要涵盖细菌黏附侵袭、生长繁殖以及分泌的代谢酶等, 这些因素可以协助细菌入侵宿主后启动其感染的过程<sup>[3]</sup>。而在与宿主相互作用方面, 细菌需要突破宿主先天免疫系统(中性粒细胞)才能引发后续感染<sup>[4]</sup>。研究表明, 当细菌侵入宿主后会根据宿主体内环境来调节自身能量代谢的相关基因来适应生存, 同时利用宿主的营养物质转化成能量来启动其在宿主后续的致病过程(细菌迁移、定植、生长和黏附等)<sup>[5]</sup>。目前, 抗菌药物的耐药性仍然是一个重大的全球公共健康问题, 其导致全球高死亡率和昂贵的医疗成本, 主要原因是传统抗

菌药物无法有效作用于耐药菌<sup>[6]</sup>。因此寻找新的抗菌药物靶点成为迫切的问题。相较于传统抗菌药物, 以能量代谢为靶点的抗菌药物更能够从根源上抑制或者杀死细菌并且较少产生耐药菌<sup>[7]</sup>, 这将有助于缓解传统抗菌药物耐药性的问题。但是由于细菌代偿机制和能量代谢的多元性, 细菌某一能量代谢途径分支受到阻碍, 其也会通过加强其他能量代谢分支途径来弥补<sup>[8]</sup>。故以能量代谢为靶点抗菌药物的治疗策略仍具有挑战性, 但是其中一些治疗策略应得到充分的建立和发展, 并且已达到临床应用效果。因此, 充分了解细菌不同能量代谢途径对其致病性的影响有助于筛选出对致病性影响显著的能量代谢途径, 为细菌感染性疾病的防治及缓解抗菌药物耐药性提供帮助。现对细菌能量代谢和致病性方面的最新研究进展予以综述, 希望为细菌耐药问题的解决提供新思路。

## 1 细菌能量代谢

三磷酸腺苷(ATP)是驱动几乎所有生命形式的

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(32060035)。

△ 通信作者, E-mail: minxunzmu@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240219.1042.002.html>(2024-02-19)

细胞内生生化反应最重要的能量来源。致病菌能量代谢来源的基质主要是糖类,通过糖的氧化或酵解释放能量<sup>[9]</sup>。当葡萄糖进入细菌后,经过一系列糖酵解途径后形成重要的代谢物丙酮酸并释放少量 ATP。除厌氧菌外,大部分致病菌糖的氧化主要通过三羧酸循环完成<sup>[10]</sup>。丙酮酸通过三羧酸循环相关的限速酶氧化催化后,转化成二氧化碳,释放出大量的能量,并将能量存储到辅酶黄素腺嘌呤二核苷酸( $\text{FADH}_2$ )和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)中,随后这些辅酶通过电子传递链产能量<sup>[11]</sup>。

糖在细菌的分解途径除了产能的有氧氧化和无氧氧化外,还存在不产生能量的磷酸戊糖途径(PPP)<sup>[12]</sup>。PPP 由两个阶段组成,一个是氧化阶段,另一个是非氧化阶段。在氧化阶段,葡萄糖-6-磷酸通过相关酶催化生成核酮糖-5-磷酸、 $\text{CO}_2$  和 NADH,后者是合成代谢过程中必不可少的还原剂;在非氧化阶段,核酮糖-5-磷酸经过异构化作用转变为核糖-5-磷酸,或者通过其他途径转化为糖酵解中的中间代谢物果糖-6-磷酸及甘油醛-3-磷酸<sup>[13]</sup>。研究证实,中华根瘤菌(*Sinorhizobium*)大部分的葡萄糖-6-磷酸都是通过糖酵解途径和磷酸戊糖途径利用<sup>[14]</sup>。此外,PPP 途径几乎所有碳源能够以果糖-6-磷酸或者甘油醛-3-磷酸形式再次进入糖酵解途径。由此可见,糖酵解和磷酸戊糖途径在细菌碳通量的调节中具有重要作用。

然而,当细菌成功入侵宿主后,面对糖类含量匮乏的细胞环境时,其无法通过相应的途径进行能量代谢。此时,细菌就会利用相关的非糖类物质(氨基酸和脂类等物质),这些非糖类物质能够通过糖异生、 $\beta$ -氧化、乙醛酸等途径达到产生能量的目的<sup>[15]</sup>。

## 2 细菌能量代谢对其致病力影响

细菌能量代谢相关途径(糖酵解、磷酸戊糖途径、三羧酸循环、糖异生等)的关键酶和重要相关编码基因的缺失,能够影响细菌的毒力、感染和定植能力等。

**2.1 细菌糖酵解与致病性** 细菌能量代谢来源的基质主要是糖类,糖代谢是致病菌把外界物质转化为自身能量的主要手段,其中糖酵解是糖代谢的主要途径,其受损能明显影响致病菌的增殖和致病能力。鼠伤寒沙门菌中糖酵解关键基因 *pfk* 缺失会显著降低其在宿主细胞中的复制和存活能力,从而影响其致病性。结核分枝杆菌丙酮酸激酶编码基因 *pykA* 的缺失能够通过影响其碳代谢、铁代谢和氧化应激,从而影响其生长和毒力,进而显著地减弱其感染器官的能力<sup>[16]</sup>。脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*)中甘油醛-3-磷酸脱氢酶 I 编码的基因 *gapA-1* 的缺失,能够显著降低其黏附在人体上皮细胞和内皮细胞的能力<sup>[17]</sup>。此外,肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)的糖酵解转录因子 *CcpA* 的缺失,既能影响其在宿主

中存活和增殖的能力,也能显著减弱其毒力和定植能力<sup>[18]</sup>。这些研究表明,糖酵解关键基因均与细菌致病性密切相关,有望成为抗菌药物新的靶点。

**2.2 细菌磷酸戊糖途径与致病性** 细菌磷酸戊糖途径与糖酵解一起构成葡萄糖分解代谢的主要途径,其对于维持碳稳态、为核苷酸和氨基酸生物合成提供前体、为合成代谢提供还原分子以及抵抗氧化应激具有重要意义<sup>[19]</sup>。研究发现,致病性弗朗西斯菌和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)磷酸戊糖途径中的转酮醇酶(TKT)缺失均会使其在小鼠中毒性减弱<sup>[20]</sup>。在大肠埃希菌(*Escherichia coli*)中,通过敲除编码核酮糖-5-磷酸-3-差向异构酶的基因 *rpe* 后,发现其在宿主的生长受到显著的抑制<sup>[21]</sup>。此外,鼠伤寒沙门菌中葡萄糖-6-磷酸脱氢酶在其发病机制中也起到重要作用,其缺失会导致鼠伤寒沙门菌对小鼠毒力下降,以及增加对活性氧的敏感性<sup>[22]</sup>。然而,有研究表明,金黄色葡萄球菌编码 6-磷酸葡萄糖酸内酯酶基因 *pgl* 的突变显著增加了 MRSA 对  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的耐药性,并减少了苯唑西林诱导的裂解<sup>[23]</sup>。由此可见,细菌磷酸戊糖基因虽然对部分细菌致病性有影响,但是其突变会增加对抗菌药物耐药。因此,以细菌磷酸戊糖途径为抗菌药物新靶点未必能得到临床应用。

**2.3 细菌三羧酸循环与致病性** 在糖代谢途径中,糖的有氧氧化是大部分细菌获得能量的主要途径。三羧酸循环又作为有氧氧化最关键的一环,作为能量代谢的枢纽,需氧菌 70% 以上的能量由三羧酸循环产生。细菌三羧酸循环相关酶编码基因表达会显著影响其生长、定植和毒力因子等因素。例如,在霍乱弧菌中三羧酸循环编码丙酮酸脱氢酶复合物的基因 *pdh* 的缺失会显著地影响其定植能力;鳃弧菌(*Vibrio anguillarum*)三羧酸循环的关键基因异柠檬酸脱氢酶(ICDH)缺失后,其生长速率和对宿主的毒力作用均明显下降<sup>[24]</sup>;三羧酸循环中的关键酶苹果酸脱氢酶(MDH)在流产布鲁菌(*Brucella abortus*)定植中发挥重要作用<sup>[25]</sup>。此外,肠道沙门菌(*Salmonella*)中琥珀酸脱氢酶(SDH)的缺失也会导致其在小鼠上定植的能力出现缺陷<sup>[26]</sup>。这些研究结果表明,细菌三羧酸循环关键酶参与其多种致病过程,具有成为抗菌药物新靶点潜力。

**2.4 细菌糖异生与致病性** 细菌进入宿主细胞后,可能会暴露在匮乏糖类的细胞环境下。此时细菌无法通过正常的糖代谢来获取能量,而是通过糖异生等代谢途径来获取能量。糖异生能够把简单的非糖前体(乳酸、甘油、生糖氨基酸等)转变为糖,从而使细菌在缺乏葡萄糖的环境下获取糖类进行后续一系列的能量代谢<sup>[27-28]</sup>。细菌糖异生的相关基因表达对其生

长、繁殖和感染能力均有显著影响。果糖-1,6-二磷酸酶(glpX)是糖异生途径的关键酶,它的缺失不仅会显著影响致病性弗朗西斯菌的增殖和毒力因素<sup>[29]</sup>,还影响结核分枝杆菌在宿主中生长和存活能力。在霍乱弧菌糖异生途径中的磷酸烯醇丙酮酸合酶(ppsA)或磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(pckA)缺失后,虽然未影响其毒力,但会明显减低其运动和定植能力<sup>[30]</sup>。此外,糖异生的激活转录因子 Cra 的缺失,会使鼠伤寒沙门菌的毒力明显下降<sup>[31]</sup>。但是,在面对缺乏糖类营养的环境下,微生物除了进行糖异生外还会通过其他分支途径( $\beta$ -氧化、乙醛酸循环)来获取能量。因此,若以细菌糖异生途径为抗菌药物新靶点未必能得到很好治疗效果。

**2.5 细菌氧化磷酸化与致病性** 在细菌中,氧化磷酸化是在细胞质上进行的,是物质在其体内氧化时释放的能量通过质膜呼吸链供给二磷酸腺苷(ADP)与无机磷酸合成 ATP 的偶联反应,还是生物体能量产生的最终途径。氧化磷酸化的主要作用是把许多代谢生化反应中产生的 NADH 或 FADH<sub>2</sub> 中高能电子通过一系列酶反应系统(呼吸链复合物 I ~ IV)后释放能量,并且把能量供给 ADP 和磷酸共同合成 ATP<sup>[32-33]</sup>。研究表明,NADH 的产生、呼吸链复合物和 ATP 的合成均有望成为调控氧化磷酸化途径影响细菌致病性的潜在靶点<sup>[34-35]</sup>。

**2.5.1 细菌 NADH 产生** NADH 作为主要的电子供体,对于 ATP 的合成必不可少。通过敲除结核分枝杆菌中 NADH 代谢途径的相关的醇脱氢酶(adhA),显著地改变其胞内 NADH 和 ATP 水平,并且通过影响细胞壁特性削弱细菌在环境胁迫下的存活能力<sup>[36]</sup>。过表达肺炎链球菌中醇脱氢酶(adhE)可以增加溶血素的产生并增强细菌毒力,而 adhE 缺陷菌株的溶血活性、毒力和细胞髓过氧化物酶活性显著下降<sup>[37]</sup>。另外,耻垢分枝杆菌(*Mycobacterium smegmatis*)丙酮酸脱氢酶(aceE)的缺失除了会导致其失去聚集生长和生物膜形成能力外,还减少在酸性环境下的胁迫能力以及对巨噬细胞的侵袭能力<sup>[38]</sup>。上述的脱氢酶均是产生 NADH 的重要催化酶,它们均是通过 NADH 水平的变化来影响其致病性。因此,以阻断 NADH 产生来抑制细菌致病性具有一定可行性。

**2.5.2 呼吸链复合物** 呼吸链复合物共有 4 种亚型(I、II、III、IV)。其中,呼吸链复合物 I (又称 NADH-辅酶 Q 氧化还原酶)是第一个提供质子动力的呼吸复合物,其对于 ATP 合成等耗能过程至关重要。研究发现,通过敲除结核分枝杆菌中两种编码 NADH 脱氢酶基因(ndh、nuoAN),发现其在小鼠中的毒力和感染能力严重下降<sup>[39]</sup>。在无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)中,2 型 NADH 脱氢酶

(NDH-2)的缺失虽然无法影响其体外生长,但会明显减弱其对小鼠心脏和肾脏的定植<sup>[40]</sup>。呼吸链复合物 II 由琥珀酸脱氢酶、三个铁硫蛋白和一个不参与电子传递的亚铁血红素基团组成,是唯一的既是三羧酸循环又是电子传递链的酶系统<sup>[41]</sup>。针对呼吸链复合物 II 的潜在靶点的研究主要集中在琥珀酸脱氢酶上,因为其是三羧酸循环和电子传递链的交集。研究证实,肠链球菌(*Streptococcus*)和肠道沙门菌中其缺失均能够导致其在小鼠体内定植的能力明显减低<sup>[42]</sup>。呼吸链复合物 III 包含一个细胞色素 B (含两个血红素)、一个细胞色素 C1 和一个铁硫蛋白。目前针对呼吸链复合物 III 的抑制剂主要集中在醌的功能结合位点。醌的功能结合位点中的 Qi 位点抑制剂(吡啶磺菌胺和氰霜唑)有望成为杀菌剂发展的新靶标<sup>[43]</sup>。呼吸链复合物 IV (又称细胞色素 C 氧化酶)位于呼吸链的末端,负责将电子传递给 O<sub>2</sub>,合成 H<sub>2</sub>O。由于细胞色素 C 氧化酶对于细菌存活十分重要,因此无法通过直接完全敲除其编码基因来观察其缺陷状况下的活动。在耻垢分枝杆菌中通过敲除细胞色素 C 氧化酶其中一个氧化还原中心(由 qcrCAB 基因编码),发现其在体外的生长受到明显抑制<sup>[44]</sup>。猪布鲁菌(*Brucella suis*)中编码细胞色素 C 氧化酶的亚基 ccoN 基因的缺失,会导致其对小鼠的毒力作用严重下降<sup>[45]</sup>。这些研究表明,呼吸链复合物在细菌致病性扮演重要角色,同时有望成为抗菌药物新靶点。

**2.5.3 细菌 ATP 生成** ATP 是细菌能量代谢最重要的物质之一,也是进行新陈代谢所需能量的直接来源,其主要合成途径是氧化磷酸化,F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP 合酶是其关键酶。研究发现,F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP 合酶对于耻垢分枝杆菌在不可发酵和可发酵碳源环境上生长必不可少的<sup>[46]</sup>。在铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)上,F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>-ATP 合酶的缺乏会导致其生长缓慢<sup>[47]</sup>。这些研究表明,细菌 ATP 合成对其生长不可或缺,以抑制 ATP 合成来削弱细菌致病性具有一定实践价值。

**2.6 其他** 氢化酶是细菌体内普遍存在的金属酶,并且与细菌能量代谢密切相关。VANNINI 等<sup>[48]</sup>发现,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)缺失氢化酶后,虽然还能在体外环境下存活,但是在小鼠内的定植效率比野生型菌株降低 85%。在肝螺杆菌(*Helicobacter hepaticus*)中氢化酶缺失能够明显降低其毒力效应<sup>[49]</sup>。

### 3 总结与展望

细菌能量代谢作为其生长繁殖的基础,也是影响其致病性的重要因素。本文总结了不同细菌能量代谢与其致病性之间的相互联系的研究进展,着重综述了能量代谢的相关基因或酶的缺失后造成细菌对宿主致病力的影响。目前,能量代谢类抗菌药物的研究



在针对分枝杆菌上已经取得相对优势的地位。除了已经在临床广泛应用的 ATP 合酶抑制药物(贝达喹啉)外,最新研究的细胞色素 bcc 抑制剂 Telacebec (Q203)和细胞色素 bd 氧化酶抑制剂(ND-011992)已经进行到第二期临床试验,有望应用于临床。然而,因为细菌能量代谢系统过于复杂并且细菌具有相应的代偿系统,针对单一能量代谢途径可能无法有效作用细菌。所以,未来需要联合不同能量代谢途径的药物以防止细菌代偿机制。对细菌能量代谢和致病性更深入的研究,可为寻找更多可能针对细菌能量代谢的潜在靶点提供帮助,不仅有利于对临床细菌感染性疾病的防治,而且可为细菌耐药性问题的研究提供相应借鉴。

## 参考文献

- [1] LORGEN-RITCHIE M, UREN WEBSTER T, MCMURTRIE J, et al. Microbiomes in the context of developing sustainable intensified aquaculture[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1200997.
- [2] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis[J]. *Lancet*, 2022, 399(10325): 629-655.
- [3] XIANG H, YANG P, WANG L, et al. Isovitexin is a direct inhibitor of *Staphylococcus aureus* coagulase[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2021, 31(10): 1350-1357.
- [4] KOBAYASHI S D, MALACHOWA N, DELEO F R. Neutrophils and bacterial immune evasion[J]. *J Innate Immun*, 2018, 10(5/6): 432-441.
- [5] BEAUFAY F, COPPINE J, HALLEZ R. When the metabolism meets the cell cycle in bacteria[J]. *Curr Opin In Microbiol*, 2021, 60: 104-113.
- [6] ABUSHAHEEN M A, MUZAHEED, FATANI A J, et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance[J]. *Dis Mon*, 2020, 66(6): 100971.
- [7] LOPATKIN A J, BENING S C, MANSON A L, et al. Clinically relevant mutations in core metabolic genes confer antibiotic resistance[J]. *Science*, 2021, 371(6531): ea-ba0862.
- [8] PATIL V, JAIN V. Insights into the physiology and metabolism of a mycobacterial cell in an energy-compromised state[J]. *J Bacteriol*, 2019, 201(19): e00210-19.
- [9] SHI L, SOHASKEY C D, PHEIFFER C, et al. Carbon flux rerouting during *Mycobacterium tuberculosis* growth arrest[J]. *Mol Microbiol*, 2016, 99(6): 1179.
- [10] KATAYAMA N, IWAZUMI K, SUZUKI H, et al. Malic enzyme, not malate dehydrogenase, mainly oxidizes malate that originates from the tricarboxylic acid cycle in cyanobacteria[J]. *mBio*, 2022, 13(6): e0218722.
- [11] ZHOU S, DING N, HAN R, et al. Metabolic engineering and fermentation optimization strategies for producing organic acids of the tricarboxylic acid cycle by microbial cell factories[J]. *Bioresour Technol*, 2023, 379: 128986.
- [12] BITTNER E, STEHLIK T, FREITAG J. Sharing the wealth: the versatility of proteins targeted to peroxisomes and other organelles[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 934331.
- [13] GE T, YANG J, ZHOU S, et al. The role of the pentose phosphate pathway in diabetes and cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 365.
- [14] DICENZO G C, MUHAMMED Z, ØSTERÅS M, et al. A key regulator of the glycolytic and gluconeogenic central metabolic pathways in *Sinorhizobium meliloti*[J]. *Genetics*, 2017, 207(3): 961-974.
- [15] BALAKRISHNAN R, DE SILVA R T, HWA T, et al. Suboptimal resource allocation in changing environments constrains response and growth in bacteria[J]. *Mol Syst Biol*, 2021, 17(12): e10597.
- [16] CHAVADI S, WOOFF E, COLDHAM N G, et al. Global effects of inactivation of the pyruvate kinase gene in the *Mycobacterium tuberculosis* complex [J]. *J Bacteriol*, 2009, 191(24): 7545-7553.
- [17] TUNIO S A, OLDFIELD N J, ALA'ALDEEN D A A, et al. The role of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GapA-1) in *Neisseria meningitidis* adherence to human cells[J]. *BMC Microbiol*, 2010, 10: 280.
- [18] ZHANG Y, ZHANG J, XIAO J, et al. comCDE (Competence) operon is regulated by CcpA in *Streptococcus pneumoniae* D39 [J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(3): e0001223.
- [19] KIM J, KIM G L, NORAMBUENA J, et al. Impact of the pentose phosphate pathway on metabolism and pathogenesis of *Staphylococcus aureus*[J]. *PLoS Pathogens*, 2023, 19(7): e1011531.
- [20] TAN X, RAMOND E, JAMET A, et al. Transketolase of *Staphylococcus aureus* in the control of master regulators of stress response during infection[J]. *J Infect Dis*, 2019, 220(12): 1967-1976.
- [21] SATANOWSKI A, DRONSELLA B, NOOR E, et al. Awakening a latent carbon fixation cycle in *Escherichia coli*[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5812.
- [22] SHAW J A, HENARD C A, LIU L, et al. *Salmonella enterica* serovar typhimurium has three transketolase enzymes contributing to the pentose phosphate pathway [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(29): 11271-11282.
- [23] ZEDEN M S, GALLAGHER L A, BUENO E, et al. Metabolic reprogramming and altered cell envelope characteristics in a pentose phosphate pathway mutant increases MRSA resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics[J]. *PLoS Pathogens*, 2023, 19(7): e1011536.
- [24] MOU X, SPINARD E J, HILLMAN S L, et al. Isocitrate dehydrogenase mutation in *Vibrio anguillarum* results in virulence attenuation and immunoprotection in rainbow

- trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. BMC Microbiol, 2017, 17(1):217.
- [25] HAN X, TONG Y, TIAN M, et al. Characterization of the immunogenicity and pathogenicity of malate dehydrogenase in *Brucella abortus*[J]. World J Microbiol Biotechnol, 2014, 30(7):2063-2070.
- [26] CHEN M, SUN H, BOOT M, et al. Itaconate is an effector of a Rab GTPase cell-autonomous host defense pathway against *Salmonella*[J]. Science, 2020, 369 (6502): 450-455.
- [27] BALAMURUGAN M, BANERJEE R, KASIBHATLA S M, et al. Understanding the genetic diversity of *Mycobacterium africanum* using phylogenetics and population genomics approaches[J]. Front Genet, 2022, 13:800083.
- [28] EOH H, LIU R, LIM J, et al. Central carbon metabolism remodeling as a mechanism to develop drug tolerance and drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12:958240.
- [29] BRISSAC T, ZIVERI J, RAMOND E, et al. Gluconeogenesis, an essential metabolic pathway for pathogenic *Francisella*[J]. Mol Microbiol, 2015, 98(3):518-534.
- [30] WANG J, XING X, YANG X, et al. Gluconeogenic growth of *Vibrio cholerae* is important for competing with host gut microbiota[J]. J Med Microbiol, 2018, 67(11):1628-1637.
- [31] PARK S, JUNG B, KIM E, et al. Evaluation of *Salmonella typhimurium* lacking fruR, ssrAB, or hfq as a prophylactic vaccine against salmonella lethal infection[J]. Vaccines (Basel), 2022, 10(9):1413.
- [32] MENCÍA M. The archaeal-bacterial lipid divide, could a distinct lateral proton route hold the answer? [J]. Biol Direct, 2020, 15(1):7.
- [33] BRZEZINSKI P, MOE A, ÄDELROTH P. Structure and mechanism of respiratory III-IV Supercomplexes in bioenergetic membranes[J]. Chem Rev, 2021, 121(15):9644-9673.
- [34] BAHUGUNA A, RAWAT S, RAWAT D S. QcrB in *Mycobacterium tuberculosis*: the new drug target of antitubercular agents [J]. Med Res Rev, 2021, 41(4):2565-2581.
- [35] KELAM L M, WANI M A, DHAKED D K. An update on ATP synthase inhibitors; a unique target for drug development in *M. tuberculosis*[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2023, 180/181:87-104.
- [36] 张媛. 结核分枝杆菌醇脱氢酶 adhA 通过调节代谢影响持留菌形成[D]. 重庆:西南大学, 2019.
- [37] LUONG T T, KIM E H, BAK J P, et al. Ethanol-induced alcohol dehydrogenase E (AdhE) potentiates pneumolysin in *Streptococcus pneumoniae*[J]. Infect Immun, 2015, 83(1):108-119.
- [38] CHEN S, TENG T, WEN S, et al. The aceE involves in mycolic acid synthesis and biofilm formation in *Mycobacterium smegmatis*[J]. BMC Microbiol, 2020, 20(1):259.
- [39] VILCHÈZE C, WEINRICK B, LEUNG L W, et al. Plasticity of *Mycobacterium tuberculosis* NADH dehydrogenases and their role in virulence[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(7):1599-1604.
- [40] LENCINA A M, FRANZA T, SULLIVAN M J, et al. Type 2 NADH dehydrogenase is the only point of Entry for electrons into the *Streptococcus agalactiae* respiratory chain and is a potential drug target[J]. mBio, 2018, 9(4):e01034-18.
- [41] KAILA V R I, WIKSTRÖM M. Architecture of bacterial respiratory chains[J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(5):319-330.
- [42] GAUPP R, SCHLAG S, LIEBEKE M, et al. Advantage of upregulation of succinate dehydrogenase in *Staphylococcus aureus* biofilms[J]. J Bacteriol, 2010, 192(9):2385-2394.
- [43] OWEN W J, YAO C, MYUNG K, et al. Biological characterization of fenpicoxamid, a new fungicide with utility in cereals and other crops[J]. Pest Manag Sci, 2017, 73(10):2005-2016.
- [44] BAJELI S, BAID N, KAUR M, et al. Terminal respiratory oxidases: a targetable vulnerability of *Mycobacterial* bioenergetics? [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10:589318.
- [45] ROOP R M, BARTON I S, HOPERSBERGER D, et al. Uncovering the hidden credentials of *Brucella* virulence [J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2021, 85(1):e00021-1.
- [46] MCNEIL M B, RYBURN H W K, HAROLD L K, et al. Transcriptional inhibition of the F1F0-type ATP synthase has bactericidal consequences on the viability of *Mycobacteria*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(8):e00492-20.
- [47] CIPRICH J F, BUCKHALT A J E, CARROLL L L, et al. Synthesis and evaluation of *Pseudomonas aeruginosa* ATP synthase inhibitors [J]. ACS Omega, 2022, 7(32):28434-28444.
- [48] VANNINI A, RONCARATI D, D'AGOSTINO F, et al. Insights into the orchestration of gene transcription regulators in *Helicobacter pylori*[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22):13688.
- [49] BENOIT S L, MAIER R J, SAWERS R G, et al. Molecular hydrogen metabolism; a widespread trait of pathogenic bacteria and protists[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2020, 84(1):e00092-19.