



## 多聚磷酸盐及其在分枝杆菌中的生理功能

石廷玉<sup>1</sup>, 董兴高<sup>1</sup>, 谢建平<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> 湖北民族学院医学院, 生物资源保护与利用湖北省重点实验室, 湖北 恩施 445000

<sup>2</sup> 西南大学生命科学学院现代生物医药研究所, 重庆市三峡库区生态环境与生物资源省部共建重点实验室(培育基地), 重庆 400715

**摘要:** 结核病仍然是全球性传染病。缩短疗程的新药和新疫苗是控制结核病的关键。研究分枝杆菌的生理功能有助于实现上述目的。多聚磷酸盐在细菌胁迫应答中发挥重要作用。结核分枝杆菌具有两类多聚磷酸盐代谢酶以控制细胞内多聚磷酸盐的动态平衡: 多聚磷酸盐激酶和多聚磷酸盐水解酶。本文综述多聚磷酸盐在分枝杆菌中的代谢及其生理功能, 以期研究多聚磷酸盐在结核分枝杆菌中的生理功能提供参考。

**关键词:** 分枝杆菌, 多聚磷酸盐, 多聚磷酸盐激酶, 多聚磷酸盐水解酶, 胁迫应答, 严紧反应

多聚磷酸盐(polyphosphate, polyP)是由几十到几百个磷酸根通过高能磷酸键聚合而成的线性链状分子(图1)。polyP广泛存在于生命体内, 但由于缺乏对其功能的认识, 长期以来把它看做是“分子化石”, 而忽略了对它的研究。然而, 随着对polyP生理功能的逐渐了解, 科学界越来越多的人开始关注其在细胞生理学方面的功能。

细菌中polyP的合成是由多聚磷酸盐激酶(polyphosphate kinase, PPK)催化完成, 该酶能够可逆性催化ATP分子的第3个磷酸根聚合到polyP分子线性末端。而另一个酶, 多聚磷酸盐水解酶(exopolyphosphatase, PPX)负责polyP的降解,

从而维持了细胞内polyP的动态平衡。

结核病仍然是全球性健康性疾病。根除结核病的一个主要问题是需要长期的药物治疗。其原因之一是结核病的病原菌结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)能够进入一种非复制的持留状态, 其特征是对传统的抗结核药物的敏感性降低。因此, 需要新的药物来缩短疗程, 同时, 急需要开发新的疫苗控制结核病的发展。为了实现这个目的, 对*M. tuberculosis*的生理功能的研究迫在眉睫, 找到一些对*M. tuberculosis*在体内生长必需的基因及其产物以开发新的药物靶点和设计疫苗成为当务之急。随着对polyP的生理功能研究越来越

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81271882); 湖北民族学院博士科研启动金(MY2015B024)

\*通信作者。Tel: +86-23-68367108; E-mail: jianpingxiefudan@gmail.com

收稿日期: 2016-04-14; 修回日期: 2016-05-26; 网络出版日期: 2016-06-28

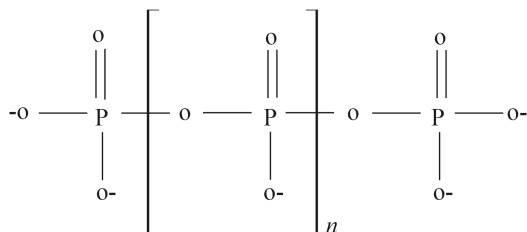


图 1. 多聚磷酸盐

Figure 1. Polyphosphate (polyP). PolyP exists in chains of tens to hundreds of phosphate residues linked by high-energy phosphoanhydride bonds. The structure of polyP is flexible, has no inherent tertiary structure and chelates metals.

深入, 发现其在细菌适应各种压力方面起到非常重要的作用。这促使人们将兴趣和精力聚焦到研究polyP在*M. tuberculosis*持留性方面所起到的作用上来。近年来, polyP在*M. tuberculosis*中生理功能的研究取得了长足进展。本文综述polyP在分枝杆菌中的代谢及其生理功能的研究进展, 以期能帮助关注polyP对*M. tuberculosis*的生理功能的研究者。

## 1 *M. tuberculosis*中polyP的代谢

细菌中的polyP浓度是由PPK和PPX控制的。*M. tuberculosis*编码的polyP代谢酶包括PPK[*ppk1* (Rv2984)和*ppk2* (Rv3232C)]和PPX[*ppx1* (Rv0496)和*ppx2* (Rv1026)]<sup>[1]</sup>。

### 1.1 polyP的合成和利用

细菌遭遇到各种胁迫如磷、氨基酸缺失或渗透压等, 细胞内聚集大量的polyP, 调节细菌许多不同的生理过程, 包括蛋白的合成、核苷酸平衡、脂代谢、能源利用和对抗生素的敏感等。细菌的PPK分为2类: PPK1负责多聚磷酸盐的合成, 而PPK2的主要功能是利用polyP作为底物合成GTP。

**1.1.1 PPK1:** *M. tuberculosis*的PPK1蛋白能够在体外将ATP末端的磷酸根转移到polyP线性长链的

一端, 其合成polyP的比活为 $(4.50 \pm 0.16) \mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{mg})$ <sup>[2]</sup>, 能持续催化polyP合成, 产生大小为200–800个磷酸根(polyP)分子。PPK1的催化反应是可逆的, 即其能催化polyP和合成ATP, 结果其逆反应的比活为 $0.7 \mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{mg})$ 。

通过突变分析, F176A和R230A突变显著降低了PPK1对polyP的催化功能, 包括正反方向的催化活性。PPK1的催化反应涉及到自磷酸化过程, 而F176A和R230A突变也影响了PPK1的自磷酸化过程。其二聚体是PPK1的活性形式, 其二聚体跟单体的比为7:1, 而R230A和F176A突变体的二聚体跟单体的比是1:10。这些结果表明二聚体形式和自磷酸化是相关的, 而且F176和R230氨基酸残基涉及到蛋白的二聚化过程。

Singh等发现一旦*M. tuberculosis*暴露到各种压力条件下, polyP的水平显著增加。突变体在稳定期的生长能力受损、对亚硝基压力的适应和在THP-1巨噬细胞中的存活能力显著降低, 而且对某些抗*M. tuberculosis*的药物敏感性和对豚鼠致病性降低。这些结果表明, polyP促进*M. tuberculosis*的持留性和在豚鼠中的致病性<sup>[3]</sup>。在氧化压力存在的条件下, 耻垢分枝杆菌(*Mycobacterium smegmatis*)中polyP水平增加了4倍, 而*ppk1*突变体细胞内polyP水平下降和对氧化压力的耐受能力降低。这些结果表明PPK1有可能成为治疗结核病的药物靶标<sup>[4]</sup>。

**1.1.2 PPK2:** *M. tuberculosis*的PPK2的活性形式是八聚体, 其主要的功能是利用polyP合成核苷三磷酸, 因为其催化polyP转换为ATP的反应速率是其合成polyP速率的838倍<sup>[5]</sup>。同样, PPK2的催化过程也涉及到自磷酸化过程, 其磷酸根供体是polyP<sup>[6]</sup>。通过点突变分析, Sureka等发现位于磷酸根结合序列中的H115、H247和G74是PPK2蛋白的自磷酸化位点并参与GTP的合成<sup>[6]</sup>。

利用反转录聚合酶链式反应和蛋白表达水平实验, 发现*ppk2*基因的表达在对数期增加并维持

到稳定期。对 $ppk2$ 基因敲除后, Sureka等<sup>[6]</sup>发现突变菌polyP水平显著增加并对异烟肼的敏感性降低4倍, 而且对热、酸和低氧的耐受能力显著减低并影响其在巨噬细胞中的复制能力。在未活化的巨噬细胞中,  $ppk2$ 突变导致细胞内白细胞介素2(IL-2)、IL-9、IL-10、IL-12p70和 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )的水平增加。这些结论表明 $ppk2$ 对于控制细胞内重要的调节分子和维持一线抗结核药物异烟肼的敏感性是必需的<sup>[7]</sup>。

$ppk2$ 突变体中GTP浓度从4.23 nmol/mg下降到1.12 nmol/mg, 而ATP/GTP比率却从6.34上升到12.99, 表明PPK2对于维持分枝杆菌细胞内GTP库的作用是必需的。有趣的是, 表达PPK2的点突变(H115A, H247A)能够部分修复细胞内的GTP水平, 表明PPK2能够调节分枝杆菌属细胞内GTP的合成。研究发现其调节细胞内GTP的作用方式是通过与分枝杆菌(*Mycobacteria*)中的Ndk蛋白相互作用来调节Ndk蛋白合成NTP的优先顺序实现的, 其优先合成GTP, 然后是CTP或UTP<sup>[6]</sup>。这些结果表明PPK2调节体内NTP的水平方面的重要作用。

这些研究结论表明除了PPK1, PPK2也是一个很有潜力的治疗靶点。然而, 目前针对这些靶点设计的药物仍然是凤毛麟角。Shum等<sup>[5]</sup>通过指数富集配体系统进化(systematic evolution of ligands by exponential enrichment)方法鉴定了一个G-型配体能够有效结合和抑制PPK2的酶学活性。为针对*M. tuberculosis*的PPK1或PPK2靶点设计抗结核药物做出了开创性工作。

## 1.2 polyP的水解

基于*M. tuberculosis*序列分析, 其编码2个polyP水解酶: Rv0496/MT0516和Rv1026/MT1054。Choi通过体外表达、纯化实验, 证实Rv0496蛋白具有水解polyP活性, 其最大活性需要 $Mn^{2+}$ 。Asp135和Glu142位点的氨基酸残基可能涉及到金

属离子的结合, Arg84和Glu112位点的氨基酸残基涉及到polyP末端磷酸键的水解活性。由于其与谷氨酸棒状杆菌的PPX1蛋白具有高度的类似性, 而把Rv0496蛋白命名为PPX1, 其优先催化短链的polyP<sup>[8]</sup>。与大肠杆菌的PPX酶活性一样, PPX1的酶学活性能够被(p)ppGpp分子抑制, pppGpp对PPX1的酶学活性的抑制效果比ppGpp强5倍。然而, 也有文章报道PPX1的酶学活性不能被ppGpp分子所抑制<sup>[9]</sup>。 $ppx1$ 失活导致*M. tuberculosis*中polyP的聚集、生长限制和抗生素耐受<sup>[9]</sup>, 比如突变菌对异烟肼的最小抑制浓度从0.03  $\mu\text{g/mL}$ 上升到0.25  $\mu\text{g/mL}$ 。另外, PPX1对*M. tuberculosis*在豚鼠肺中的生长和持留是必需的<sup>[9]</sup>。而且, PPX1是一种细胞分泌蛋白, 是T细胞抗原, 因而具有开发为抗*M. tuberculosis*疫苗的可能性。

另一个PPX是Rv1026, 在最初的研究中没有发现其PPX活性<sup>[9]</sup>。转座子突变研究表明 $rv1026$ 对*M. tuberculosis*的生长是必需的; 在经转录抑制剂处理或在巨噬细胞中生长的*M. tuberculosis*中,  $rv1026$ 基因表达上调; 在我们的研究中也发现在*M. smegmatis*中过表达Rv1026导致细胞内polyP水平的降低<sup>[10]</sup>。这些研究结果都表明Rv1026具有生理学功能。最近的研究发现, Rv1026具有长链polyP的水解酶活性, 而对短链polyP的水解活性很弱, 并命名为PPX2<sup>[11]</sup>。ppGpp分子抑制PPX2对polyP的水解活性, 其缺失导致细胞内polyP的聚集和减缓细菌的生长, 并导致对抗生素的耐受和各种体外压力的抗性增加, 以及在鼠巨噬细胞中的生长能力增强。而在感染的巨噬细胞中, 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), IL-5、IL-12(p40)和IL-12(p70)、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 等细胞因子水平增加。这些细胞因子的增加可以排除由于促炎症因子的减少导致突变体在巨噬细胞中生长增加的可能<sup>[11]</sup>。通过转录组测序发现, PPX2突变导致972个基因的表达水平存在显著差异, 其中

482个基因表达下调, 490个基因表达上调。其中严紧应答信号转导途径的*mprAB*和*sigE*基因<sup>[2,12]</sup>(其调节机制参考第2部分), *M. tuberculosis*毒性和长链脂肪酸利用的操纵子基因*espA* (Rv3616c)、*espC* (Rv3615c)和*espD* (Rv3614c)<sup>[13-15]</sup>, 药物抗性的操纵子*cydA-cydB-cydC-cydD*<sup>[16]</sup>, 异烟肼抗性基因*iniB*<sup>[17]</sup>在*ppx2*突变体中均显著上调<sup>[11]</sup>。

通过代谢组学分析发现, PPK2突变菌中糖代谢中间产物(葡萄糖-6-磷酸, 1,6-二磷酸果糖, 1,6-二磷酸葡萄糖, 肌醇-1,4-二磷酸), 脂肪酸生物合成中间代谢产物丙二酰辅酶A, 磷酸戊糖途径的6-磷酸葡萄糖, 核苷酸生物合成的中间产物核糖-5-磷酸和磷脂的主要合成前体甘油-3-磷酸的细胞内水平显著降低<sup>[11]</sup>。PPK2突变导致了糖代谢、脂肪酸和核苷酸生物合成途径中间代谢产物水平降低。通过转录组分析发现, 过表达*ppx2*基因导致*M. smegmatis*细胞内脂肪酸和氨基酸的转录表达下调。这与本人在球形芽孢杆菌研究类似, 通过敲除PPK导致细胞内polyP水平的降低和支链氨基酸水平的表达下调<sup>[18]</sup>, 其作用机制可能与polyP的缺失导致mRNA稳定性降低相关。

## 2 *M. tuberculosis*中polyP的作用机制

polyP的聚集或者缺失影响*M. tuberculosis*对热、酸、氧化压力、表面张力和低氧的耐受能力以及在巨噬细胞中的复制能力<sup>[2-3,6]</sup>, 但对其作用机制知之甚少。目前, 研究的最为清楚的polyP作用机制是大肠杆菌(*Escherichia coli*)中的严紧应答机制。严紧应答是细菌在遭遇营养限制或者其它胁迫条件时, 细胞生理发生极大的改变以适应当前的不利环境的生理过程。严紧应答的主要调节分子是(p)ppGpp, 在*E. coli*中其合成和降解分别由RelA和SpoT 2个蛋白完成。(p)ppGpp分子的一个主要作用是抑制PPX水解酶活性, 导致细胞内polyP水平呈100-1000倍增加。而polyP的聚集促

使2个基因的表达: *recA*和*rpoS*, 从而导致严紧应答的全面启动。细胞内RecA蛋白水平的增加触发SOS应答的激活, 而RpoS水平的增加导致涉及到压力抗性和营养缺失适应的50多个基因的表达。因此, 在*E. coli*中由(p)ppGpp抑制PPX酶学活性导致的polyP聚集开启了严紧反应。

*M. tuberculosis*仅具有一个酶负责(p)ppGpp的合成和水解<sup>[19]</sup>, 其命名为Rel<sub>MTB</sub>。当其被敲除后, 细菌对长期饥饿和低氧环境更敏感, 不能进行慢性感染<sup>[20]</sup>。基因芯片分析发现, *rel<sub>MTB</sub>*突变菌表现出转录组的一般性改变和特异性改变, 包括毒性因子的产生、细胞壁的生物合成、酶、热休克蛋白和分泌性抗原的改变<sup>[20]</sup>。然而, *Mycobacteria*中polyP与严紧反应和(p)ppGpp分子的关系一直都不清楚。自Sureka等发现*mprAB-sigE-rel*这条信号通路后, 才揭开*M. tuberculosis*中polyP参与严紧反应的调节机制<sup>[2]</sup>。Sureka K等发现polyP在诱导*Mycobacteria*在稳定期表达*rel*基因和促使(p)ppGpp分子的合成方面起到重要的作用。这表明在*Mycobacteria*中, polyP发挥功能是在信号分子(p)ppGpp的上游, 而不是像在其他细菌中那样在下游。比如变铅青链霉菌(*Streptomyces lividans*)缺失*ppk1*并不导致*rel*基因的表达和(p)ppGpp生物合成水平的改变<sup>[21]</sup>。Rodrigue等还发现稳定期*rel*的表达还受*sigE*的直接控制。SigE的作用涉及到表面张力胁迫应答、巨噬细胞中生长和毒性等方面, 但是其对*rel*基因的表达调节还是首次发现<sup>[22]</sup>。在表面张力胁迫应答过程中双组份系统MprAB调节*sigE*的转录<sup>[23]</sup>。MprB蛋白能够以polyP作为磷供体磷酸化MprA蛋白, 磷酸化的MprA蛋白激活*mprAB*和*sigE*的表达。SigE蛋白能够诱导其调节子的表达, 至少包含23个基因包括*mprAB*和*rel*。Rel随后导致细菌的严紧反应。这条信号转导途径的发现通过PPK1依赖的*mprAB-sigE-rel*信号转导途径将polyP的代谢与Rel参与的严紧反应联系起来。

Sanyal等最近发现 $ppk1$ 的启动子区存在双组份系统SenX3-RenX3的应答原件识别结合位点和SigE的识别结合位点。而且在磷缺失或者表面压力存在的条件下RenX3和SigE调节 $ppk1$ 的表达<sup>[12]</sup>。SigE的调节属于转录后调节, 抗-SigE因子RseA能够结合到SigE上抑制其转录活性。这个发现增加了对*M. tuberculosis*在压力条件下基因表达调节的认识。从而polyP成为2个双组份系统的控制中心<sup>[12]</sup>。一旦细菌感受到磷缺失,  $senX3-regX3$ 途径激活导致RegX3调节子的转录表达, 包括 $ppk1$ 基因。PPK1导致的polyP的合成增加了 $mprAB-sigE-rel$ 信号转导途径的转录, 从而导致严紧反应调节子Rel的合成。这些信号转导途径建立了多个正反馈环。首先, SigE激活上游调节子 $ppk1$ 和 $mprAB$ 的转录表达; 其次,  $mprAB$ 和 $senX3-renX3$ 双组份系统是自调节转录子, 能调节其本身的转录增加; 此外, SigE还能被抗SigE因子RseA结合和释放导致了调节网络的复杂化。这些复杂的调节网络促使*M. tuberculosis*在压力条件下的滞留性。有文章报道SigE能够被抗SigE因子RseA结合和释放有利于细菌在压力条件下双稳态的维持<sup>[24]</sup>。polyP参与的正反馈环和SigE涉及到的双稳态的维持有利于*Mycobacteria*进行双向下注策略, 以适应各种压力环境。

### 3 展望

polyP的聚集和缺失影响了*Mycobacteria*对各种压力的适应以及对一线抗*M. tuberculosis*药物异烟肼敏感性。细胞内polyP的水平受到PPK和PPX活性的控制, 他们的共同作用调节细胞内的polyP处于恰当的水平。目前发现*M. tuberculosis*具有2个PPK和2个PPX。而polyP通过MprAB-SigE-Rel信号转导途径将严紧反应联系起来, 并且PPK的表达受双组份系统SenX3-RegX3和SigE的调节。这些调节网络的发现使得polyP在*M. tuberculosis*

适应环境压力方面的作用机制越来越清楚。但是, 仍然存在很多没有解决的问题。比如在大肠杆菌中, polyP的聚集与(p)ppGpp介导的PPX水解酶活性的抑制有关, 而(p)ppGpp代谢酶 $rel/spot$ 突变导致polyP的聚集对细菌生长的调节作用失效。如果*M. tuberculosis*的 $rel$ 突变后, polyP水平的改变会对细菌的生理功能产生哪些影响? 是否polyP的水平只受到 $ppk1$ 转录水平的增加来调节? 虽然已经发现, *Mycobacteria*的PPX1和PPX2活性能被(p)ppGpp抑制, 是否*Mycobacteria*中polyP的水平受(p)ppGpp的调节? 其调节机制如何? 为何polyP对双组份系统MprAB的激活如此重要? polyP水平的改变导致代谢改变的机制是什么?

尽管目前仍然存在如此之多未解决的谜团, 但是polyP对*M. tuberculosis*适应各种压力环境的作用已经非常明确, 并且有针对其代谢酶作为药物靶标进行设计药物的实验, 而且其代谢酶PPX1是T细胞抗原, 有开发为抗*M. tuberculosis*疫苗的可能性。而人类并不具有*M. tuberculosis* polyP代谢酶, 因此该酶可能是新药候选靶标和疫苗开发的潜在抗原。

### 参考文献

- [1] Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, Gordon SV, Eiglmeier K, Gas S, Barry III CE, Tekaiia F, Badcock K, Basham D, Brown D, Chillingworth T, Connor R, Davies R, Devlin K, Feltwell T, Gentles S, Hamlin N, Holroyd S, Hornsby T, Jagels K, Krogh A, McLean J, Moule S, Murphy L, Oliver K, Osborne J, Quail MA, Rajandream MA, Rogers J, Rutter S, Seeger K, Skelton J, Squares R, Squares S, Sulston JE, Taylor K, Whitehead S, Barrell BG. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, 393(6685): 537-544.
- [2] Sureka K, Dey S, Datta P, Singh AK, Dasgupta A, Rodrigue S, Basu J, Kundu M. Polyphosphate kinase is involved in stress-induced  $mprAB-sigE-rel$  signalling in mycobacteria. *Molecular Microbiology*, 2007, 65(2): 261-276.
- [3] Singh R, Singh M, Arora G, Kumar S, Tiwari P, Kidwai S.

- Polyphosphate deficiency in *Mycobacterium tuberculosis* is associated with enhanced drug susceptibility and impaired growth in guinea pigs. *Journal of Bacteriology*, 2013, 195(12): 2839–2851.
- [ 4 ] Jagannathan V, Kaur P, Datta S. Polyphosphate kinase from *M. tuberculosis*: an interconnect between the genetic and biochemical role. *PLoS One*, 2010, 5(12): e14336.
- [ 5 ] Shum KT, Lui ELH, Wong SCK, Yeung P, Sam L, Wang Y, Watt RM, Tanner JA. Aptamer-mediated inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* polyphosphate kinase 2. *Biochemistry*, 2011, 50(15): 3261–3271.
- [ 6 ] Sureka K, Sanyal S, Basu J, Kundu M. Polyphosphate kinase 2: a modulator of nucleoside diphosphate kinase activity in mycobacteria. *Molecular Microbiology*, 2009, 74(5): 1187–1197.
- [ 7 ] Chuang YM, Belchis DA, Karakousis PC. The polyphosphate kinase gene *ppk2* is required for *Mycobacterium tuberculosis* inorganic polyphosphate regulation and virulence. *mBio*, 2013, 4(3): e00039–13.
- [ 8 ] Choi MY, Wang Y, Wong LLY, Lu BT, Chen WY, Huang JD, Tanner JA, Watt RM. The two PPX-GppA homologues from *Mycobacterium tuberculosis* have distinct biochemical activities. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42561.
- [ 9 ] Thayil SM, Morrison N, Schechter N, Rubin H, Karakousis PC. The role of the novel exopolyphosphatase MT0516 in *Mycobacterium tuberculosis* drug tolerance and persistence. *PLoS One*, 2011, 6(11): e28076.
- [10] Shi TY, Fu TW, Xie JP. Polyphosphate deficiency affects the sliding motility and biofilm formation of *Mycobacterium smegmatis*. *Current Microbiology*, 2011, 63(5): 470–476.
- [11] Chuang YM, Bandyopadhyay N, Rifat D, Rubin H, Bader JS, Karakousis PC. Deficiency of the novel exopolyphosphatase Rv1026/PPX2 leads to metabolic downshift and altered cell wall permeability in *Mycobacterium tuberculosis*. *mBio*, 2015, 6(2): e02428–14.
- [12] Sanyal S, Banerjee SK, Banerjee R, Mukhopadhyay J, Kundu M. Polyphosphate kinase 1, a central node in the stress response network of *Mycobacterium tuberculosis*, connects the two-component systems MprAB and SenX3-RegX3 and the extracytoplasmic function sigma factor, sigma E. *Microbiology*, 2013, 159(10): 2074–2086.
- [13] DiGiuseppe Champion PA, Champion MM, Manzanillo P, Cox JS. ESX-1 secreted virulence factors are recognized by multiple cytosolic AAA ATPases in pathogenic mycobacteria. *Molecular Microbiology*, 2009, 73(5): 950–962.
- [14] Garces A, Atmakuri K, Chase MR, Woodworth JS, Krastins B, Rothchild AC, Ramsdell TL, Lopez MF, Behar SM, Sarracino DA, Fortune SM. EspA acts as a critical mediator of ESX1-dependent virulence in *Mycobacterium tuberculosis* by affecting bacterial cell wall integrity. *PLoS Pathogens*, 2010, 6(6): e1000957.
- [15] Millington KA, Fortune SM, Low J, Garces A, Hingley-Wilson SM, Wickremasinghe M, Kon OM, Lalvani A. Rv3615c is a highly immunodominant RD1 (Region of difference 1)-dependent secreted antigen specific for *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(14): 5730–5735.
- [16] Padiadpu J, Vashisht R, Chandra N. Protein-protein interaction networks suggest different targets have different propensities for triggering drug resistance. *Systems and Synthetic Biology*, 2010, 4(4): 311–322.
- [17] Ramaswamy SV, Reich R, Dou SJ, Jasperse L, Pan X, Wanger A, Quitugua T, Graviss EA. Single nucleotide polymorphisms in genes associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003, 47(4): 1241–1250.
- [18] Shi TY, Ge Y, Zhao N, Hu XM, Yuan ZM. Polyphosphate kinase of *Lysinibacillus sphaericus* and its effects on accumulation of polyphosphate and bacterial growth. *Microbiological Research*, 2015, 172: 41–47.
- [19] Avarbock A, Avarbock D, Teh JS, Buckstein M, Wang ZM, Rubin H. Functional regulation of the opposing (p)ppGpp synthetase/hydrolase activities of Rel<sub>Mtb</sub> from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry*, 2005, 44(29): 9913–9923.
- [20] Dahl JL, Kraus CN, Boshoff HIM, Doan B, Foley K, Avarbock D, Kaplan G, Mizrahi V, Rubin H, Barry III CE. The role of Rel<sub>Mtb</sub>-mediated adaptation to stationary phase in long-term persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(17): 10026–10031.
- [21] Chouayekh H, Virolle MJ. The polyphosphate kinase plays a negative role in the control of antibiotic production in *Streptomyces lividans*. *Molecular Microbiology*, 2002, 43(4): 919–930.
- [22] Rodrigue S, Provvedi R, Jacques PE, Gaudreau L, Manganello

- R. The sigma factors of *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Microbiology Reviews*, 2006, 30(6): 926–941.
- [23] Pang XH, Vu P, Byrd TF, Ghanny S, Soteropoulos P, Mukamolova GV, Wu SP, Samten B, Howard ST. Evidence for complex interactions of stress-associated regulons in an *mprAB* deletion mutant of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology*, 2007, 153(4): 1229–1242.
- [24] Tiwari A, Balázs G, Gennaro ML, Igoshin OA. The interplay of multiple feedback loops with post-translational kinetics results in bistability of mycobacterial stress response. *Physical Biology*, 2010, 7(3): 036005.

## Polyphosphate and its physiological function in *Mycobacteria* - A review

Tingyu Shi<sup>1</sup>, Xinggao Dong<sup>1</sup>, Jianping Xie<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Medical College of Hubei Institute for Nationalities Key Laboratory of Hubei Province for the Protection and Utilization of Biological Resource, Enshi 445000, Hubei Province, China

<sup>2</sup> College of Life Science, Southwestern University, Chongqing, the Key Laboratory of Ecological Environment and Biological Resources of the Three Gorges Reservoir Area, Chongqing 400715, China

**Abstract:** Tuberculosis is still a global infectious disease. New drugs to shorten the course of treatment and new vaccines are the key points to control tuberculosis. The physiological study of *Mycobacteria* will contribute to the above-mentioned purposes. Polyphosphate plays an important role in the stress adaptation in bacteria. And there are two classes of enzymes: polyphosphate kinase and exopolyphosphatase involved in the polyphosphate metabolism to control the dynamic equilibrium of polyphosphate level in *Mycobacteria*. Present paper summarized the progress in metabolism and physiological roles of polyphosphate in *Mycobacteria*, to provide useful information for studying the physiological function of polyphosphate in *Mycobacteria*.

**Keywords:** *Mycobacteria*, polyphosphate, polyphosphate kinase, exopolyphosphatase, stress adaptation, stringent response

(本文责编: 李磊)

---

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81271882), by the Doctoral Scientific Research of Hubei University for Nationalities (MY2015B024)

\*Corresponding author. Tel: +86-23-68367108; E-mail: jianpingxiefulan@gmail.com

Received: 14 April 2016; Revised: 26 May 2016; Published online: 28 June 2016