

结核分枝杆菌德拉马尼和 PA-824 耐药 相关机制研究进展

王晓英¹, 罗明², 李俊刚², 张汇征²

摘要:结核病仍是全球十大死因之一,而耐药结核病的出现,给全球结核病的防控工作带来了极大的困难与挑战。德拉马尼和 PA-824(Pretomanid)同为硝基咪唑类抗结核药物,对耐多药结核病及广泛耐药结核病均有较好的疗效,尤其是 PA-824 与贝达喹啉和利奈唑胺组成的 BPAL 方案对高度耐药的结核病患者具有更高的治愈率。但近年来有研究表明,结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)对德拉马尼和 PA-824 已经出现了耐药现象。准确及时的对德拉马尼和 PA-824 耐药菌株进行检测,可有效避免耐药现象的加剧并提高药物的临床应用效果。本文综述了 MTB 对德拉马尼和 PA-824 耐药的机制及相关基因突变情况,以期为今后德拉马尼和 PA-824 耐药株的快速检测及其在临床上的合理应用提供参考。

关键词:结核分枝杆菌;德拉马尼;PA-824;基因突变;耐药

中图分类号:R378.91

文献标识码:A

文章编号:1002-2694(2022)05-0423-05

Progress on the molecular mechanism of delamanid and PA-824 resistance in *Mycobacterium tuberculosis*

WANG Xiao-ying¹, LUO Ming², LI Jun-gang², ZHANG Hui-zheng²

(1. Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China;

2. Chongqing Public Health Medical Center, Chongqing 400036, China)

Abstract: Tuberculosis (TB) caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) is still one of the top ten causes of death in the world, especially with the presence of drug resistant tuberculosis, which has caused great challenges for tuberculosis control. Both delamanid and PA-824 (Pretomanid) are nitroimidazole anti-TB drugs that have had a good effectiveness in the treatment of multidrug resistant (MDR) and extensively drug resistant (XDR) tuberculosis. Furthermore, the BPAL regimen that consists of PA-824, bedaquiline and linezolid, has a better cure rate for highly drug resistant TB cases. However, MTB with resistance to delamanid and PA-824 have been observed in recent years. Rapid examination of MTB resistance to delamanid and PA-824 could effectively avoid the aggravation of drug resistance and improve their clinical application. This study reviewed the resistance related genes of MTB to delamanid and PA-824, in order to provide a reference for the rapid diagnosis of drug resistance to delamanid and PA-824 in MTB and for their continued application in clinical treatment.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; delamanid; PA-824; gene mutation; drug resistance

Supported by the Chongqing Medical Scientific Research Projects (No.2021MSXM168, No.2020FYYX034, No.2020FYYX118, No.2018MSXM013)

Corresponding author: Zhang Hui-zheng, Email: zhz200402@126.com

由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*,

重庆市科卫联合医学科研项目(No. 2021MSXM168、No. 2020-FYYX034、No. 2020FYYX118、No. 2018MSXM013)

通讯作者:张汇征,Email: zhz200402@126.com;

ORCID:0000-0001-6000-8440

作者单位:1.重庆医药高等专科学校,重庆 401331;

2.重庆市公共卫生医疗救治中心,重庆 400036

MTB)感染导致的结核病仍是全世界十大死因之一,并且是最致命的传染性疾病之一。而耐药结核病的出现,尤其是耐多药结核病(multi-drug resistant tuberculosis, MDR-TB)和广泛耐药结核病(extensive drug resistant tuberculosis, XDR-TB)的出现,使得结核病的防控和治疗工作更加困难。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)

估算,2020 年全球耐多药结核病及利福平耐药结核病(rifampicin resistant tuberculosis, RR-TB)患者数约为 15.8 万。2019 年,我国约有 1.6 万名 MDR/RR-TB 患者,约占全球 MDR/RR-TB 病例的 10%。然而,RR-/MDR-TB 的治疗非常困难,成功率仅为 59%^[1]。近年来,抗结核药物的研发取得了一些进展。2019 年,WHO 在耐药结核病治疗整合版指南中,将德拉马尼列为 MDR-TB 和 XDR-TB 治疗的 C 组药物^[2]。PA-824(Pretomanid)是近半个世纪以来批准上市的第 3 个抗结核病新药。其与贝达喹啉和利奈唑胺组成的 BPAL 方案针对 XDR-TB 或无法耐受治疗/治疗欠佳的 MDR-TB 成人患者有较好的治疗效果。参加此治疗方案的 109 名高度耐药结核病患者在经过 6 个月治疗后,治疗成功率高达 89.9%^[3]。然而,德拉马尼和 PA-824 作为抗结核新药,也被报道存在 MTB 对这两种药物耐药的情况。因此,及时检测 MTB 对这两种药物的耐药情况,能够最大限度的降低耐药风险并提高治疗的有效性。本文对德拉马尼和 PA-824 的耐药机制及耐药相关基因突变情况进行了综述,以期为今后这两种药物耐药株的快速检测提供参考。

1 德拉马尼和 PA-824 的作用机理

德拉马尼和 PA-824 同属硝基咪唑类抗结核药物,均是一种前体药物,其作用机理类似。

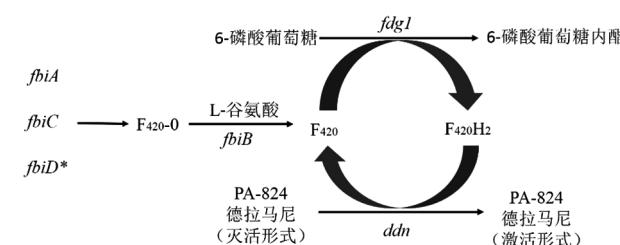
1.1 德拉马尼的作用机理 德拉马尼是一种硝基二氢咪唑类衍生物的新型抗结核药物,于 2014 年被欧洲药品管理局批准用于治疗成人肺部 MDR-TB。其作用机制是通过抑制 MTB 分枝菌酸的合成,尤其是甲氧基分枝菌酸和酮基分枝菌酸的合成,进而扰乱 MTB 细胞壁的合成,有助于药物对 MTB 的渗透,从而达到杀菌的效果^[4-5]。另外,也有研究表明,德拉马尼对 MTB 的抑制作用可能与 NO 等活性自由基的释放有关^[6]。

1.2 PA-824 的作用机理 PA-824 具有较高的抗 MTB 活力,对复制期和非复制期的 MTB 均有较好的杀菌作用。其对 MTB 的杀菌机制体现在好氧杀菌和厌氧杀菌两个方面。好氧杀菌机制主要通过将 MTB 细胞壁分枝菌酸酯上的羟基氧化为羰基,从而抑制 MTB 细胞壁分枝菌酸的合成而发挥作用^[7-9]。因 PA-824 是一种前体药物,其在发挥抗 MTB 作用之前首先会被 MTB 激活。激活后的 PA-824 的 4' 端硝基咪唑基团能够形成活化的中间体,随后损伤 MTB 细胞内的其他分子。而在其厌氧杀菌机制中,PA-824 可直接作为 NO 供体,而 NO 可直接抑制

MTB 呼吸链的电子传递,从而抑制 MTB 的生长^[10]。

2 德拉马尼和 PA-824 的耐药机制

德拉马尼和 PA-824 同为硝基咪唑类抗结核药物,其耐药机制也基本相同(图 1)。有研究认为,MTB 对这两种药物耐药主要与激活前体药物所需的酶功能的丧失有关。作为前体药物,德拉马尼和 PA-824 需要脱氮黄素(辅因子 F₄₂₀)依赖性硝基还原酶[deazaflavin (F₄₂₀ cofactor)-dependent nitroreductase, Ddn]激活其抗结核活性,而脱氮黄素由 4 种 F₄₂₀ 生物合成蛋白(F₄₂₀ biosynthesis protein, Fbi)共同参与合成,包括原来已报道的 FbiA、FbiB、FbiC 以及最新发现的 FbiD^[11-12]。而且 F₄₂₀ 的氧化还原循环需要葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(F₄₂₀ dependent glucose 6-phosphate dehydrogenase, Fgd1)的参与^[13-15]。因此,ddn、fgd1 以及参与 F₄₂₀ 生物合成途径的 fbiA、fbiB、fbiC 和 fbiD 中任一基因突变都可能会引起 MTB 对德拉马尼和 PA-824 的耐药。虽然德拉马尼和 PA-824 存在类似的耐药机制,但目前鲜有关于这两种药物耐药情况的比较分析。目前的研究表明,对德拉马尼和 PA-824 耐药的 MTB 存在部分相同的基因突变,但突变位点不尽相同。本文将对这两种药物耐药相关基因及其突变位点进行详细的分析,以期为这两种药物耐药株的快速检测及其在临床上的合理应用提供参考。



注: * 为目前的研究尚未证实 fbiD 基因突变与德拉马尼耐药相关。

图 1 参与德拉马尼和 PA-824 生物激活的基因

Fig.1 The genes participate in the activation of delamand and PA-824

2.1 ddn(Rv3547)基因 全长 456 bp, 编码 F₄₂₀ 依赖性的硝基还原酶,从而激活前体药物 PA-824 和德拉马尼。Ddn 还原活化 PA-824 是以 PA-824 为底物、F₄₂₀ 为辅酶直接还原 PA-824,产生抑菌产物^[7]。在 MTB 对德拉马尼耐药相关的研究中,Schena 等的研究采用全基因测序技术对德拉马尼

耐药菌株进行检测,结果发现仅 *ddn* 突变(Trp-88 →STOP)可在德拉马尼耐药菌株中检测到,说明其与德拉马尼耐药相关^[16]。Fujiwara 等在临床 MDR-TB 分离株中检测到了德拉马尼耐药菌株中存在氨基酸改变为 L107P 以及 nt59-101 的删除突变^[13]。Zheng 等研究表明在 4 株德拉马尼耐药 MTB 菌株中,有 2 株存在 *ddn* 基因第 81 位密码子突变^[17]。而在 MTB 对 PA-824 耐药的相关研究中,Haver 等的研究表明,在 183 例 PA-824 诱导耐药的 MTB 菌株中,检测出 53 株中 *ddn* 基因存在 19 种突变,主要突变类型为 C32A,导致的氨基酸改变为 Ser11 →STOP(58%, 31/53)^[12]。此外,多项研究表明,在体外诱导的 PA-824 耐药菌株中,发现了 *ddn* 基因突变,但突变位点不尽相同^[4,18-19]。Lee 等的研究表明,虽然德拉马尼和 PA-824 耐药菌株中均存在 *ddn* 基因突变,但德拉马尼和 PA-824 附着在 Ddn 上的位点不同。该研究发现,*ddn* 基因 S78Y 突变的 MTB 对 PA-824 表现出耐药但对德拉马尼却仍旧敏感,而 *ddn* 基因 L49P 突变却导致 MTB 对德拉马尼和 PA-824 的交叉耐药^[20]。

2.2 *fgd1*(Rv0407)基因 全长 1 011 bp,编码 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶,催化葡萄糖 6-磷酸氧化为磷酸葡萄糖酸内酯,进而将 F₄₂₀ 还原为 F₄₂₀ H₂^[21]。Bolemburg 等在 MTB 临床分离株中检测出了 *fgd1* 基因突变,发现密码子 49 的位置发生了移码突变^[22]。而 Fujiwara 等在 MDR-TB 临床分离株中同样检测到了 *fgd1* 基因突变,发现在密码子 320 的位置发生了置换突变^[13]。而在体外诱导的 PA-824 耐药菌株中,多项研究也检测到了 *fgd1* 基因突变,但突变位置比较分散,发生在密码子 43 和密码子 230 之间,且每一种突变类型只能在 1 株突变菌株中检测到,仅 P43R 突变在 2 株 PA-824 耐药菌株中重复检出^[4,12, 18-19]。

2.3 *fbiA*(Rv3261)基因 全长 996 bp, *fbiA* 编码 2-磷酸乳酸转移酶,负责将 2-二磷酸-5-鸟苷的磷酸乳酯部分转移到 FO(7,8-二甲基-8-羟基-5-去氮杂黄素)中,FO 随后参与 F₄₂₀ 的生物合成^[23]。Bloemberg 等及 Hoffman 等关于德拉马尼耐药机制的研究表明,在德拉马尼耐药的临床 MTB 分离株以及 XDR-TB 中检测到了第 49 位密码子突变(分别为 D49Y 和 D49T)^[22, 24],而 Schena 等则在德拉马尼耐药的 XDR-TB 临床分离株中检测到了第 250 位密码子突变(K250 *)^[16],提示第 49 位和第 250 位密码子突变可能与德拉马尼耐药有关。Battaglia 等通过对德拉马尼耐药的 MTB 菌株进行检测,发

现 *fbiA* 基因 K2E、V154I、I208V、I209V、K250 *、S126P、R304Q 突变与德拉马尼最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)的升高有关^[25]。在关于 MTB 对 PA-824 耐药机制的两个研究中,Haver 等检测出了 27 个无义突变或者是移码突变,突变位点分布在第 21-323 位密码子之间,其中第 56 位(L56P, L56P[T167C])、第 81 位(Q81P[242C 插入])、第 119 位(L119P, L119P[T356C])以及第 192 位(K192K[575A 插入], K192S[575A 插入])密码子突变分别在 2 株 PA-824 耐药菌株中检测到,而其他密码子突变仅在 1 株 PA-824 耐药菌株中检测到^[12]。而 Kidwai 等的研究也发现由于 *fbiA* 基因灭活导致 MTB 对 PA-824 耐药,但本研究中并未列举具体的突变位点^[19]。

2.4 *fbiB*(Rv3262)基因 全长 1 347 bp, *fbiB* 编码 L-谷氨酸连接酶,通过向 F₄₂₀-0 中添加 L-谷氨酸残基来催化 F₄₂₀ 生物合成途径的最后步骤,产生聚 L-谷氨酸尾^[26]。目前,关于 MTB 对德拉马尼耐药机制的研究中,Battaglia 等通过对德拉马尼耐药的 MTB 菌株进行检测,发现 *fbiB* 基因 P361A 突变与德拉马尼 MIC 的升高有关^[25]。然而,Nieto Ramirez 等的研究表明, *fbiB* 基因相关的突变仅在德拉马尼敏感的 MTB 菌株中检测到^[27]。而关于 MTB 对 PA-824 耐药机制的研究中,Haver 等的研究表明,在体外诱导的 PA-824 耐药菌株中,第 39 位(Y39 * [G117A])、第 153 位(G153V[G458T])以及第 361 位(P361A[C1081G])密码子发生了基因突变且分别仅在 1 株耐药菌株中检测到^[12]。虽然,Kidwai 等的研究也发现了由于 *fbiB* 基因灭活导致的 MTB 对 PA-824 耐药,但研究中并未列举具体的突变位点^[19]。因此, *fbiB* 基因相关突变是否与德拉马尼耐药相关,还需要进行更深入的研究。

2.5 *fbiC*(Rv1173)基因 全长 2 571 bp, *fbiC* 基因编码 FO 合酶,将羟基苄基从 4-羟基苯丙酮酸转移到嘧啶二酮,随后参与嘧啶二酮和 FO 之间 F₄₂₀ 生物合成途径的一部分,FbiC 对 F₄₂₀ 的合成至关重要^[6]。*fbiC* 基因的失活使 MTB 对氧化应激反应变得敏感。Pang 等对德拉马尼耐药的 XDR-MTB 菌株进行检测,并在 2 株 XDR-MTB 菌株中检测到了 *fbiC* 第 318 位密码子突变(V318I),而且这 2 株 XDR-MTB 菌株中并未检测到 *fbiA*、*fbiB*、*fgd1* 以及 *ddn* 基因突变^[28]。Zheng 等也在 1 株德拉马尼耐药 MTB 菌株中检测到了 *fbiC* 第 318 位密码子突变(V318I)^[17]。Battaglia 等通过对德拉马尼耐药的 MTB 菌株进行检测,发现 *fbiC* 基因 C105R、

L228F、L377P、A856P、A835V、S762N 突变与德拉马尼 MIC 的升高有关^[25]。这些研究表明, *fbiC* 基因突变可能与德拉马尼耐药相关。在关于 MTB 对 PA-824 耐药机制的研究中, Haver 等在 6 株体外诱导的 PA-824 耐药菌株中, 检测到了第 720 位密码子突变(V720I 和 V720G), 并在 4 株体外诱导的 PA-824 耐药菌株中检测到了第 843 位密码子突变^[12]。Manjunatha 等的研究检测到了体外诱导的 PA-824 耐药 MTB 菌株中存在 *fbiC* 基因突变, 突变位点为第 630 位密码子(V630E)^[4]。其他两项研究也在体外诱导的 PA-824 耐药 MTB 菌株中检测到了 *fbiC* 基因删除突变, 从而导致 MTB 对 PA-824 耐药^[18-19]。

2.6 *fbiD* (*Rv2983*) 基因 FbiD 为磷酸烯醇丙酮酸尿苷转移酶, 用来合成部分磷酸烯醇丙酮酸并随后被 FbiA 转移到 FO 中, 而 FO 为 F₄₂₀ 的前体。而且, F₄₂₀ 的生物合成也被证实需要 FbiD 的参与^[11]。Rifat 等的研究表明, *fbiD* 基因突变将会导致 MTB 对德拉马尼和 PA-824 耐药。该研究通过对来自于 47 只小鼠的 161 株 PA-824 耐药菌株进行全基因组测序发现了 99 个突变, 其中 91% 的突变出现在已报道的 5 种基因上: *fbiC* (56%)、*fbiA* (15%)、*ddn* (12%)、*fgd* (4%) 以及 *fbiB* (4%), 而剩余 9% 的 PA-824 耐药菌株存在 *fbiD* 基因突变, 包括 8 种点突变导致的氨基酸改变 (R25S, R25G, A68E, A132V, G147C, C152R, Q114R, A198P) 和 A27 之后插入 C 以及 I129 (-ATC) 的删除突变^[11]。*fbiD* 基因突变导致了 MTB 对德拉马尼和 PA-824 耐药, 但值得注意的是, *fbiD* 和 *fbiB* 突变的菌株显示出对 PA-824 的高水平耐药, 但对德拉马尼的敏感性却只有相对很小的改变^[11], 这也可能解释了在以往德拉马尼耐药的 MTB 菌株中未检测到 *fbiD* 和 *fbiB* 基因突变的原因。

3 展 望

德拉马尼和 PA-824 同属硝基咪唑类抗结核药物, 对 MDR-TB 以及 XDR-TB 有较好的治疗前景, 但目前研究表明, 德拉马尼和 PA-824 的耐药相关基因突变却存在差异。目前报道的与 MTB 对德拉马尼耐药相关的基因包括 *ddn*、*fgd1*、*fbiA*、*fbiB* 以及 *fbiC*; 而与 MTB 对 PA-824 耐药相关的基因包括 *ddn*、*fgd1*、*fbiA*、*fbiB*、*fbiC* 以及 *fbiD*, 且突变位点比较分散。*fbiD* 基因突变与 PA-824 的高水平耐药相关, 但却并未表现出对德拉马尼的耐药。而 *fbiB* 基因突变是否与德拉马尼耐药相关还需要

进一步的研究。虽然德拉马尼和 PA-824 耐药相关基因存在重叠, 但突变位点却不尽相同。另外, 对德拉马尼耐药 MTB 菌株的相关研究中均为临床分离菌株, 而 PA-824 由于临床应用较少, 其耐药相关菌株多是体外诱导。因此, 在对德拉马尼和 PA-824 的耐药快速检测的相关研究中, 应注意耐药相关基因突变位点分布的差异性。综上所述, 本文对德拉马尼和 PA-824 耐药相关基因的突变情况进行了详细的分析, 为进一步研究德拉马尼和 PA-824 耐药相关机制以及开发新的耐药快速检测方法提供了理论参考。

利益冲突: 无

引用本文格式: 王晓英, 罗明, 李俊刚, 等. 结核分枝杆菌德拉马尼和 PA-824 耐药相关机制研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2022, 38(5): 423-427. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2022.00.062

参 考 文 献:

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [R]. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [2] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment [M]. Geneva: World Health Organization, 2019.
- [3] Oelofse S, Esmail A, Diacon AH, et al. Pretomanid with bedaquiline and linezolid for drug-resistant TB: a comparison of prospective cohorts[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2021, 25(6): 453-460. DOI: 10.5588/ijtld.21.0035
- [4] Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice [J]. PLoS Med, 2006, 3 (11): e466. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030466
- [5] Yuan Y, Zhu Y, Crane DD, et al. The effect of oxygenated mycolic acid composition on cell wall function and macrophage growth in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Mol Microbiol, 1998, 29 (6): 1449-1458. DOI: 10.1046/j.1365-2958.1998.01026.x
- [6] Xavier AS, Lakshmanan M. Delamanid: a new armor in combating drug-resistant tuberculosis [J]. J Pharmacol Pharmacother, 2014, 5(3): 222-224. DOI: 10.4103/0976-500X.136121
- [7] Manjunatha UH, Boshoff H, Dowd CS, et al. Identification of a nitroimidazo-oxazine-specific protein involved in PA-824 resistance in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(2): 431-436. DOI: 10.1073/pnas.0508392103
- [8] Choi KP, Bair TB, Bae YM, et al. Use of transposon Tn5367 mutagenesis and a nitroimidazopyran-based selection system to demonstrate a requirement for *fbiA* and *fbiB* in coenzyme F₄₂₀ biosynthesis by *Mycobacterium bovis* BCG [J]. J Bacteriol, 2001, 183(24): 7058-7066. DOI: 10.1128/JB.183.24.7058-7066.2001

- [9] Choi KP, Kendrick N, Daniels L. Demonstration that fbiC is required by *Mycobacterium bovis* BCG for coenzyme F₄₂₀ and FO biosynthesis[J]. J Bacteriol, 2002, 184(9): 2420-2428. DOI:10.1128/JB.184.9.2420-2428.2002
- [10] Singh R, Manjunatha U, Boshoff HIM, et al. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release[J]. Science, 2008, 322(5906): 1392-1395. DOI: 10.1126/science.1164571
- [11] Rifat D, Li SY, Ioerger T, et al. Mutations in fbiD (Rv2983) as a novel determinant of resistance to pretomanid and delamanid in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 65(1): e01948-20. DOI: 10.1128/AAC.01948-20
- [12] Haver HL, Chua A, Ghode P, et al. Mutations in genes for the F₄₂₀ biosynthetic pathway and a nitroreductase enzyme are the primary resistance determinants in spontaneous *in vitro*-selected PA-824-resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59: 5316-5323. DOI: 10.1128/AAC.00308-15
- [13] Fujiwara M, Kawasaki M, Hariguchia N, et al. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Tuberculosis (Edinb), 2018, 108: 186-194. DOI: 10.1016/j.tube.2017.12.006
- [14] Denny WA, Palmer, Brian D. The nitroimidazooxazines (PA-824 and analogs): structure-activity relationship and mechanistic studies [J]. Future Med Chem, 2010, 2(8): 1295-1304. DOI: 10.4155/fmc.10.207
- [15] Liu Y, Matsumoto M, Ishida H, et al. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) [J]. Tuberculosis (Edinb), 2018, 111:20-30. DOI: 10.1016/j.tube.2018.04.008
- [16] Schena E, Nedialkova L, Borroni E, et al. Delamanid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* using the resazurin microtitre assay and the BACTEC MGIT 960 system [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(6): 1532-1539. DOI: 10.1093/jac/dkw044
- [17] Zheng H, He W, Jiao W, et al. Molecular characterization of multidrug-resistant tuberculosis against levofloxacin, moxifloxacin, bedaquiline, linezolid, clofazimine, and delamanid in southwest of China [J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 330. DOI: 10.1186/s12879-021-06024-8
- [18] Feuerriegel S, Köser CU, Baù D, et al. Impact of Fgd1 and ddn diversity in *Mycobacterium tuberculosis* complex on *in vitro* susceptibility to PA-824 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55 (12): 5718-5722. DOI: 10.1128/AAC.05500-11
- [19] Kidwai S, Park CY, Mawatwal S, et al. Dual mechanism of action of 5-Nitro-1, 10-Phenanthroline against *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61 (11): e00969-17. DOI: 10.1128/AAC.00969-17
- [20] Lee BM, Harold LK, Almeida DV, et al. Predicting nitroimidazole antibiotic resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* with protein engineering [J]. PLoS Pathog, 2020, 16 (2): e1008287. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008287
- [21] Quoc-Thai Nguyen, Gianluca Trincoli, Claudia Binda, et al. Discovery and characterization of an F₄₂₀-dependent glucose-6-phosphate dehydrogenase (Rh-FGD1) from *Rhodococcus jostii* RHA1[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2017, 101(7): 2831-2842. DOI: 10.1007/s00253-016-8038-y
- [22] Bloemberg GV, Keller PM, Stucki D, et al. Acquired resistance to bedaquiline and delamanid in therapy for tuberculosis [J]. N Engl J Med, 2015, 373(20): 1986-1988. DOI: 10.1056/NEJMc1505196
- [23] Forouhar F, Abashidze M, Xu H, et al. Molecular insights into the biosynthesis of the F₄₂₀ coenzyme [J]. Biol Chem, 2008, 283(17):11832-11840. DOI: 10.1074/jbc.M710352200
- [24] Hoffmann H, Kohl TA, Hofmann-Thiel S, et al. Delamanid and bedaquiline resistance in *Mycobacterium tuberculosis* ancestral Beijing genotype causing extensively drug-resistant tuberculosis in a Tibetan refugee [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3): 337-340. DOI: 10.1164/rccm.201502-0372LE
- [25] Battaglia S, Spitaleri A, Cabibbe AM, et al. Characterization of genomic variants associated with resistance to bedaquiline and delamanid in naive *Mycobacterium tuberculosis* clinical strains [J]. J Clin Microbiol, 2020, 58(11):e01304-20. DOI: 10.1128/JCM.01304-20
- [26] Bashiri G, Rehan AM, Sreebhavan S, et al. Elongation of the poly-gamma-glutamate tail of F₄₂₀ requires both domains of the F₄₂₀: gamma-glutamyl ligase (FbiB) of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Biol Chem, 2016, 291(13): 6882-6894. DOI: 10.1074/jbc.M115.689026
- [27] Nieto Ramirez LM, Quintero Vargas K, Diaz G. Whole genome sequencing for the analysis of drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review for bedaquiline and delamanid [J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(3): 133. DOI: 10.3390/antibiotics9030133
- [28] Pang Y, Zong Z, Huo F, et al. *In vitro* drug susceptibility of bedaquiline, delamanid, linezolid, clofazimine, moxifloxacin, and gatifloxacin against extensively drug-resistant tuberculosis in Beijing, China [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(10): e00900-17. DOI: 10.1128/AAC.00900-17