

微生物学报 *Acta Microbiologica Sinica*
55 (8) :971 -976; 4 August 2015
ISSN 0001 - 6209; CN 11 - 1995/Q
http://journals.im.ac.cn/actamicrocn
doi: 10.13343/j.cnki.wsxb.20140550

结核分枝杆菌信号转导与耐药的研究进展

王姗姗, 冯宜, 张喆*

浙江大学医学部, 基础医学院感染与免疫研究中心病原生物学系, 浙江 杭州 310058

摘要: 结核分枝杆菌感染每年导致 200 万人口死亡, 而化疗已经产生了严重的广泛传播的耐药性。信号转导系统是细菌适应周围环境变化的重要分子机制, 是否介导细菌耐药性的产生, 尚无清楚的认识。本文主要介绍了结核分枝杆菌的 12 对二元信号转导系统并分析了其与耐药性产生的关系。通过对近期研究的分析, 我们发现 MprB/A、PhoR/P、DosR/S/T、SenX3/RegX3、MtrB/A 五对二元信号转导系统有可能通过不同的机制使结核分枝杆菌对抗结核药物发生耐药性, 因此二元信号转导系统是有效的调控靶位点, 有可能应用小分子化合物靶向调节二元信号转导途径以逆转耐药。

关键词: 结核分枝杆菌, 二元信号转导系统, 耐药

中图分类号: R392 **文章编号:** 0001-6209 (2015) 08-0971-06

肺结核是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 感染肺部引起的一种慢性传染性疾病, 主要削弱一个社会的青壮年人群的生产力。1952 年随着第一个具有直接杀死 MTB 功能的化学合成药物异烟肼的出现, 化疗成为消灭传染源、控制结核病流行的重要措施, 然而, 耐药的 MTB 在几年之内相继出现^[1]。根据世界卫生组织的统计和估算, 在 2013 年有 610 万新患病例, 其中多耐药性结核病的发病率为 3.5%, 每个肺结核患者以每年感染 20 个人的速度传播, 这是结核病例在近几年来居高不下的一个重要原因^[2]。

如同其它细胞一样, MTB 通过信号转导系统接受外界信息并进行应答。与哺乳类细胞不同, 细菌信号转导系统相对简单, 称为二元信号转导系统 (two-component system, TCS)^[3]。基因组时代病原

菌全基因组测序研究证明, MTB 是一种结构功能十分独特而复杂的细菌, 已经有了类似真核生物的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 能通过系列磷酸化的方式进行信号转导, 使得细菌能够灵活应对外界反应, 启动保护性生命活动, 产生应激以及适应性调节, 例如 MTB 能够在多种不利的环境条件下通过休眠而发生耐药^[4-5]。

本文将主要介绍 TCS 及其与耐药性的关系。TCS 由两类分工明确的蛋白组成: (1) 跨膜传感器蛋白 (sensor histidine kinase, HK), 胞外区为外界信号分子受体, 胞内区具有组氨酸激酶活性; (2) 胞浆反应调节蛋白 (response regulator protein, RR), 能与靶 DNA 序列结合调控靶基因表达水平。TCS 一般工作程序如下: 外界信号→HK 接受信号并活化→磷酸化或去磷酸化激活 RR→活化的 RR 促进或抑

基金项目: 浙江省自然科学基金 (LY12H19005)

* 通信作者。E-mail: 18758892040@163.com

作者简介: 王姗姗 (1992 -) 女, 浙江诸暨市人, 七年制医学生, 从事口腔医学专业。E-mail: 824215935@qq.com

收稿日期: 2014-11-21; 修回日期: 2015-01-27

制靶基因表达→特定的生物学活性改变→应对外界信号分子所体现的环境变化。在 MTB 中有十二对 TCS, 它们是 MtrB/A、PhoR/P、SenX3/RegX3、DosR/S/T、HK1/HK2/TcrA、Mpr B/A、KdpD/E、TcrS/R、TcrY/X、PrrB/A、NarS/L、FdtS/R。

MTB 基因突变与多基因突变协同效应被认为是 MTB 产生耐药与耐多药的原因, 然而, 仅基因突变难以完全解释 MTB 的耐药性, 例如, 有约 30% 至 40% 的异烟肼耐药菌株找不到耐药基因 *katG* 的突变, 有约 30% 的乙胺丁醇耐药菌株找不到耐药基因 *embCAB* 基因的突变^[6]。有研究表明, 异烟肼可诱导 MTB 的 *katG* 基因表达下调而导致耐药^[7], *embCAB* 表达上调, 可使 MTB 持续合成阿拉伯聚糖形成致密的细胞壁而对乙胺丁醇耐药^[8]。这些研究提示, MTB 有可能通过信号转导系统感受外界信号, 通过调控靶基因表达水平改变细菌的内在特性如细胞壁的合成、休眠、外排泵基因的上调而产生耐药性。这些信号来自外在环境或者来自感染的过程之中, 本文将分别阐述 MTB 在遭遇这两类信号时 TCS 的作用, 以及在导致耐药性中的可能意义。

1 与感受环境信号相关的 TCS 及 MTB 的耐药性

环境中不利于 MTB 生长的因素有很多, 例如, MTB 是专性需氧菌, 细菌一旦暴露于低氧环境, 增殖生长就受到影响。当遇到各种不适宜生长的环境信号时, MTB 会通过 TCS, 例如 KdpD/E、MprB/A 来感知信号, 并调控下游基因的表达以作出适应性调节, 使得细菌可以生存。

KdpD/E 的基因具有高度保守性, 存在于超过 1000 种细菌中。对于 KdpD/E 最早的研究基于大肠杆菌, 当外界环境中 K^+ 减少或者渗透压升高时, KdpD 蛋白构象发生改变发生磷酸化, 继而 KdpE 磷酸化, 启动下游操纵子的表达, 从而维持胞内正常的 K^+ 浓度和渗透压^[10]。此外, KdpD/E 还能够帮助细菌同样地去感受环境中的 ATP 浓度、密度、生长温度等的变化并做出相应的反应^[10]。

在营养匮乏、碱性环境, 或者暴露于 SDS、TritonX-100 这样的环境压力时, MprB/A 表达会上调。其调控的一个显著特征是可以调节自身的

表达形成一个正反馈调节, 即调节转录调节因子 *sigE*, 使其表达上调。 *sigE* 是 MTB 中研究最为透彻的转录因子, 有研究表明 *sigE* 对于 MTB 使巨噬细胞的吞噬小体处于静息状态是不可或缺的^[10]。在 MTB 中, SigE 调节 23 个基因的转录, 其中包括 *sigB*、*mprA* 和 *mprB*, 这些基因的表达使 MprB/A 形成正反馈调节环路, 从而细胞膜与细胞壁迅速合成, 使 MTB 避免 SDS 等的伤害^[11]。更重要的是 MprA-SigE 途径能够介导广谱转录因子 (p) ppGpp 的激活, (p) ppGpp 有可能通过参与 MTB 的多种代谢途径并帮助 MTB 产生适应性调节包括介导耐多药性的产生^[12] (表 1)。

在 MTB 的 TCS 中, 关于 TcrY/X、HK1/HK2/TcrA、NarS/L、FdtS/R、PhoR/P 的研究还不是很多。HK1/HK2/TcrA 是一组很独特的 TCS, 它由两个 HK 和一个 RR 组成。HK1 与 HK2 在结构上是互补的, 可以被认为是一个常规 HK 的两个部分, 它们合并在一起行使 HK 的功能, 这个三元 TCS 下游的调控基因目前还不清楚^[13]。TcrY/X 感知的信号尚不清楚, 但 TcrX 能够在环境中缺乏铁离子的时候表达, 使得依赖于铁才能生存的 MTB 得以生长^[14]。在无氧或者缺氧的情况下, MTB 利用分解硝酸盐作为无氧呼吸的替代机制, 从而提高其在感染或者潜伏期的生存率和毒性, 而 NarS/L TCS 能够调节硝酸还原酶与甲酸脱氢酶, 从而使 MTB 适应厌氧环境, 延长其存活时间^[15]。FdtS/R 具有抑制磷酸铝化合物形成的能力, 有报道过在调节乙醇胺分解代谢中也有一定的作用^[16]。Koteva 等研究者的工作表明放线菌的 VanS/R TCS 的受体组分可以直接与抗生素万古霉素相结合, 引起相应的细胞内反应, 这个过程有可能与细菌耐药相关, 这个发现开辟了病原菌耐药研究的新领域, 证明 TCS 可以直接识别抗生素, 介导耐药性的产生^[17]。在我们所分析的 MTB 的 TCS 中, PhoP/R 在 MTB 中具有毒性作用, 但是 PhoR/P 感知什么样的信号还不清楚^[18]。最近, 有研究表明 PhoR/P 有可能直接识别抗结核药物, 并上调自身的表达, 使 MTB 作出相应的耐药反应^[19] (表 1)。

2 与感染相关的 TCS 及 MTB 的耐药性

肺泡巨噬细胞是抵御 MTB 的第一道防线, 有趣

的是,它同时也是 MTB 主要的生存环境,这个内环境对 MTB 而言并不是一个适宜生长的环境,但是由于 DosR/S/T、SenX3/RegX3、MtrB/A、TrcS/R、PrrB/A 等 TCS 的存在,MTB 能够作出调整而生存甚至继续繁殖^[20]。

在 MTB 感染巨噬细胞的早期阶段,TrcS/R 自身表达很低,但是能够抑制 Rv1057 基因的表达,当 TrcR/S 解除对 Rv1057 的抑制的时候,MTB 便开始侵袭巨噬细胞^[21]。PrrB/A 在 MTB 适应环境变化尤其是感染早期巨噬细胞内的变化具有一定调节作用^[22]。另外,TrcS/R 和 PrrB/A 都能够进行自我表达的调节,因而有可能使它们调控的细胞反应迅速发生^[23-24]。

研究表明,DosR/S/T 中 DosS 参与感受氧化还原反应,而 DosT 可以感受低氧状态。这一组 TCS 介导了 48 个基因的表达调控,可以诱导休眠。而休眠对于 MTB 在缺氧环境下的适应与存活具有重要的意义^[25-26]。牛型分枝杆菌卡介苗在缺氧环境中长期存活需要 DosR 基因的存在,而在 MTB 内几乎所有在缺氧情况下的调节反应都需要 DosR 的参与^[27-28]。MTB 在体内感染导致肺部组织形成的肉芽肿是缺氧的环境,休眠使 MTB 在肉芽肿中的存活起了重要作用。Roberts 等报导 DosR/S 能够启动 MTB 的休眠过程,使得 MTB 能够存活^[29]。MTB 被巨噬细胞吞噬以后,有的 MTB 可以通过进入休眠而存活,这是因为 DosR 可以感受巨噬细胞内的血红素氧化酶的催化产物一氧化碳从而启动休眠适应机制^[30]。总体上,DosR/S/T TCS 调控了 MTB 休眠与活跃状态之间的转变。休眠状态降低了 MTB 对一般抗结核药物的敏感性,因为绝大多数药物是在 MTB 进行生长和繁殖的时候发生抑菌或者杀菌作

用的^[31](表 1)。除了休眠引起的耐药,最近的研究表明,其实在不休眠的状态下,MTB 持续增殖也可以产生耐药现象,即通过结核菌药物外排泵的表达上调产生耐药,这个过程是否与 TCS 相关,值得进一步研究^[32-33]。

SenX3/RegX3 与大肠杆菌中的需氧调控相关基因具有高度的相似性,SenX3 中含有一个 PAS 样结构域,PAS 结构域广泛存在于细菌、真菌、植物、昆虫和脊椎动物中,主要感受氧气、氧化还原电位、光等刺激并将信息传入细胞内部^[34]。当 MTB 进入巨噬细胞的感染早期,会受到来自宿主的氧化还原破坏作用,而此时需要细菌进行调控避免这些损害。由于 SenX3 含有 PAS 结构域,可以感受外界氧化还原环境并作出相应调控,避免损害。SenX3 能够使 MTB 感受氧气的存在,从而使 MTB 从休眠状态转为活跃状态,重新开始生长繁殖^[35]。我们的研究表明 MTB *katG* 基因表达上调可使菌株对异烟肼高度敏感。而感受低氧信号的 SenX3/RegX3 的信号转导的结果能够使 *katG* 基因的表达受到抑制,由此可以推断 SenX3/RegX3 能够介导异烟肼耐药(表 1)。

MtrB/A 参与 MTB 的多种生理活动,包括 MTB 生长和细胞内环境稳定,由 MtrA 调节的基因影响 MTB 的分裂^[36]。以耻垢分枝杆菌为模型的研究表明 MtrB/A 与耐药以及耐多药有着直接的联系^[36-37]。RR MtrA 调节大约 420 个下游基因,其中包括异烟肼诱导的基因 *iniB*,从而诱导对异烟肼的耐药^[37]。基因敲除实验显示一个脂蛋白 LpqB 能够与 MtrB 细胞外的部分相互作用,影响 MtrA 的磷酸化状态从而导致细胞分裂和细胞壁合成受到影响,并且使菌落形态发生变化,促进生物膜的形成,从而使细菌对多种药物产生耐受^[36](表 1)。

表 1. TCS 耐药相关情况的小结

Table 1. A summary of TCS that mediates drug resistance

TCS	Phenotypes	Mechanisms of drug resistance
MprB/A	Multi-drug resistance	Regulates gene expression through the global transcription factor (p) ppGpp
PhoR/P	Multi-drug resistance	Recognizes directly multiple anti-tubercular drugs
DosR/S/T	Multi-drug resistance	Induces dormancy
SenX3/RegX3	Drug resistance to isoniazid	Suppresses the expression of <i>katG</i> gene
MtrB/A	Multi-drug resistance and drug resistance to isoniazid	Influences division of the cell and the synthesis of cell wall; regulates isoniazid-induced expression of <i>iniB</i> gene; promotes formation of biofilm

3 讨论和展望

我们认为 MTB 的信号转导过程引起的基因表达的改变,或者进入休眠状态而引起的耐药,与基因突变造成的耐药不同,是属于表型耐药,因此具有一定的可逆性,而 TCS 信号转导通路可能是有效的调控靶位点。近期的研究也证明了我们的观点,即有可能通过多种机制抑制 MTB 的代谢,从而抑制其生长或者达到杀菌的目的^[38]。有研究表明用化合物小分子药物靶向性调控 PrrB/A 可以产生杀菌作用^[39]。亦有研究表明模拟 DosR 的短肽可以特异性地抑制依赖于 DosR 的基因的转录,其机制主要是在于抑制了 DosS 自身磷酸化活性^[25]。氯氰碘柳胺(closantel)是 N-水杨酰苯胺类兽用抗肝片虫药,可抑制 TCS 中组氨酸激酶活性^[40];法舒地尔(fasudil)是治疗人脑血管痉挛的异喹啉磺胺类药物,但具有抑制丝氨酸/苏氨酸激酶活性的功能^[41],因此有可能采用氯氰碘柳胺和法舒地尔等药物阻断相应 TCS 的信号通路,调控 MTB 对抗结核药物的耐药性。但是这些药物抑制了 TCS 的信号转导,对于是否对耐药 MTB 产生抑制或者杀菌的作用,还有待于进一步的研究。

在我们的 MTB 分子流行病学的研究中,我们用表型药物敏感实验和 DNA 微阵列芯片法分别检测了浙江多市收集到的 200 余株 MTB 临床菌株的耐药性,我们发现了大量的表观耐药菌株,而约有 85% 的耐药菌株不能够由 DNA 微阵列芯片上的基因突变来解释。同时,我们的研究表明有一部分耐药可以被逆转。比如,我们发现中草药有效成分粉防己碱能够通过抑制细菌外排泵而使得利用外排泵发生耐药的临床菌株重新对药物敏感^[42]。TCS 是 MTB 与外界沟通和自我调控的必经之路,我们相信通过调控 TCS,将有效地逆转耐药,特别是表观耐药。以 TCS 作为靶位点开发新的药物,将开辟解决 MTB 耐药问题的一个新的领域。

参考文献

- [1] 谢惠安,阳国太,林善梓,王锡甫,肖成志. 现代结核病学. 北京:人民卫生出版社,2000.
- [2] WHO. Global tuberculosis control: WHO report 2014. 2014.

- [3] Zhou P Long Q, Zhou Y, Wang H, Xie J. *Mycobacterium tuberculosis* two-component systems and implications in novel vaccines and drugs. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 2012, 22(1): 37-52.
- [4] Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, Harris D, Gordon SV, Eiglmeier K, Gas S, Barry CE, Tekaia 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: 537-544.
- [5] Gengenbacher M, Kaufmann SH. *Mycobacterium tuberculosis*: success through dormancy. *FEMS Microbiology Reviews*, 2012, 36: 514-532.
- [6] Mathema B, Kurepina NE, Bifani PJ, Kreiswirth BN. Molecular epidemiology of tuberculosis: current insights. *Clinical Microbiology Reviews*, 2006, 19: 658-685.
- [7] Cabusora L, Sutton E, Fulmer A, Forst CV. Differential network expression during drug and stress response. *Bioinformatics*, 2005, 21: 2898-2905.
- [8] Belanger AE, Besra GS, Ford ME, Mikusova K, Belisle JT, Brennan PJ, Inamine JM. The embAB genes of *Mycobacterium avium* encode an arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that is the target for the antimycobacterial drug ethambutol. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1996, 93: 11919-11924.
- [9] Freeman ZN, Dorus S, Waterfield NR. The KdpD/KdpE two-component system: integrating K (+) homeostasis and virulence. *PLoS Pathogen*, 2013, 9: e1003201.
- [10] Casonato S, Provvedi R, Dainese E, Palu G, Manganelli R. *Mycobacterium tuberculosis* requires the ECF sigma factor SigE to arrest phagosome maturation. *PLoS One*, 2014, 9: e108893.
- [11] He H, Hovey R, Kane J, Singh V, Zahrt TC. MprAB is a stress-responsive two-component system that directly regulates expression of sigma factors SigB and SigE in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Bacteriology*, 2006, 188: 2134-2143.
- [12] Wu J, Long Q, Xie J. (p) ppGpp and drug resistance. *Journal of Cellular Physiology*, 2010, 224: 300-304.
- [13] Shrivastava R, Ghosh AK, Das AK. Intra- and intermolecular domain interactions among novel two-

- component system proteins coded by Rv0600c, Rv0601c and Rv0602c of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology*, 2009, 155: 772-779.
- [14] Bhattacharya M, Das AK. Inverted repeats in the promoter as an autoregulatory sequence for TrcX in *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, 415: 17-23.
- [15] Shivakumar KV, Karunakar P, Chatterjee J. Inhibition of NarL of *Mycobacterium tuberculosis*: an in silico approach. *Interdisciplinary Sciences*, 2014, 6: 292-299.
- [16] Preu J, Panjikar S, Morth P, Jaiswal R, Karunakar P, Tucker PA. The sensor region of the ubiquitous cytosolic sensor kinase, PtdaS, contains PAS and GAF domain sensing modules. *Journal of Structural Biology*, 2012, 177: 498-505.
- [17] Koteva K, Hong HJ, Wang XD, Nazi I, Hughes D, Naldrett MJ, Buttner MJ, Wright GD. A vancomycin photoprobe identifies the histidine kinase VanSsc as a vancomycin receptor. *Nature Chemical Biology*, 2010, 6: 327-329.
- [18] He X, Wang S. DNA consensus sequence motif for binding response regulator PhoP, a virulence regulator of *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry*, 2014, 53: 8008-8020.
- [19] Soto CY, Menendez MC, Perez E, Samper S, Gomez AB, Garcia MJ, Martin C. IS6110 mediates increased transcription of the phoP virulence gene in a multidrug-resistant clinical isolate responsible for tuberculosis outbreaks. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004, 42: 212-219.
- [20] Zahrt TC, Deretic V. *Mycobacterium tuberculosis* signal transduction system required for persistent infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98: 12706-12711.
- [21] Haydel SE, Clark-Curtiss JE. The *Mycobacterium tuberculosis* TrcR response regulator represses transcription of the intracellularly expressed Rv1057 gene, encoding a seven-bladed beta-propeller. *Journal of Bacteriology*, 2006, 188: 150-159.
- [22] Ewann F, Jackson M, Pethe K, Cooper A, Mielcarek N, Ensergueix D, Gicquel B, Locht C, Supply P. Transient requirement of the PrrA-PrrB two-component system for early intracellular multiplication of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection and Immunity*, 2002, 70: 2256-2263.
- [23] Ewann F, Locht C, Supply P. Intracellular autoregulation of the *Mycobacterium tuberculosis* PrrA response regulator. *Microbiology*, 2004, 150: 241-246.
- [24] Haydel SE, Benjamin WH, Jr Dunlap NE, Clark-Curtiss JE. Expression, autoregulation, and DNA binding properties of the *Mycobacterium tuberculosis* TrcR response regulator. *Journal of Bacteriology*, 2002, 184: 2192-2203.
- [25] Kaur K, Taneja NK, Dhingra S, Tyagi JS. DevR (DosR) mimetic peptides impair transcriptional regulation and survival of *Mycobacterium tuberculosis* under hypoxia by inhibiting the autokinase activity of DevS sensor kinase. *BMC Microbiology*, 2014, 14: 195.
- [26] Schreuder LJ, Parish T. *Mycobacterium tuberculosis* DosR is required for activity of the PmbtB and PmbtI promoters under hypoxia. *PLoS One*, 2014, 9: e107283.
- [27] Boon C, Dick T. *Mycobacterium bovis* BCG response regulator essential for hypoxic dormancy. *Journal of Bacteriology*, 2002, 184: 6760-6767.
- [28] Dasgupta N, Kapur V, Singh KK, Das TK, Sachdeva S, Jyothisri K, Tyagi JS. Characterization of a two-component system, devR-devS, of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle and Lung Disease*, 2000, 80: 141-159.
- [29] Roberts DM, Liao RP, Wisedchaisri G, Hol WG, Sherman DR. Two sensor kinases contribute to the hypoxic response of *Mycobacterium tuberculosis*. *The Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279: 23082-23087.
- [30] Shiloh MU, Manzanillo P, Cox JS. *Mycobacterium tuberculosis* senses host-derived carbon monoxide during macrophage infection. *Cell Host & Microbe*, 2008, 3: 323-330.
- [31] Betts JC, Lukey PT, Robb LC, McAdam RA, Duncan K. Evaluation of a nutrient starvation model of *Mycobacterium tuberculosis* persistence by gene and protein expression profiling. *Molecular Microbiology*, 2002, 43: 717-731.
- [32] Adams KN, Takaki K, Connolly LE, Wiedenhoft H, Winglee K, Humbert O, Edelstein PH, Cosma CL, Ramakrishnan L. Drug tolerance in replicating mycobacteria mediated by a macrophage-induced efflux mechanism. *Cell*, 2011, 145: 39-53.
- [33] Taylor DL, Bina XR, Slamti L, Waldor MK, Bina JE. Reciprocal regulation of resistance-nodulation-division efflux systems and the Cpx two-component system in *Vibrio cholerae*. *Infection and Immunity*, 2014, 82: 2980-2991.
- [34] Rickman L, Saldanha JW, Hunt DM, Hoar DN, Colston MJ, Millar JB, Buxton RS. A two-component signal transduction system with a PAS domain-containing sensor

is required for virulence of *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2004, 314: 259–267.

- [35] Singh N, Kumar A. Virulence factor SenX3 is the oxygen-controlled replication switch of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2015, 22 (7): 603–613.
- [36] Al Zayer M, Stankowska D, Dziedzic R, Sarva K, Madiraju MV, Rajagopalan M. *Mycobacterium tuberculosis* mtrA merodiploid strains with point mutations in the signal-receiving domain of MtrA exhibit growth defects in nutrient broth. *Plasmid*, 2011, 65: 210–218.
- [37] Li Y, Zeng J, Zhang H, He ZG. The characterization of conserved binding motifs and potential target genes for *M. tuberculosis* MtrAB reveals a link between the two-component system and the drug resistance of *M. smegmatis*. *BMC Microbiology*, 2010, 10: 242.
- [38] Worthington RJ, Blackledge MS, Melander C. Small-molecule inhibition of bacterial two-component systems to combat antibiotic resistance and virulence. *Future Medicinal Chemistry*, 2013, 5: 1265–1284.
- [39] Bellale E, Naik MVBV, Ambady A, Narayan A,

Ravishankar S, Ramachandran V, Kaur P, McLaughlin R, Whiteaker J, Morayya S, Guptha S, Sharma S, Raichurkar A, Awasthy D, Achar V, Vachaspati P, Bandodkar B, Panda M, Chatterji M. Diarylthiazole: an antimycobacterial scaffold potentially targeting PrrB–PrrA two-component system. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 57: 6572–6582.

- [40] Cheng Z, Kumagai Y, Lin M, Zhang C, Rikihisa Y. Intra-leukocyte expression of two-component systems in *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophilum* and effects of the histidine kinase inhibitor closantel. *Cellular Microbiology*, 2006, 8: 1241–1252.
- [41] Thorlacius K, Slotta JE, Laschke MW, Wang Y, Menger MD, Jeppsson B, Thorlacius H. Protective effect of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, on chemokine expression, leukocyte recruitment, and hepatocellular apoptosis in septic liver injury. *Journal of Leukocyte Biology*, 2006, 79: 923–931.
- [42] Zhang Z, Yan J, Xu K, Ji Z, Li L. Tetrandrine reverses drug resistance in isoniazid and ethambutol dual drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *MBC Infectious Diseases*, 2015, 15: 153.

Signal transduction and drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* – A review

Shanshan Wang, Yi Feng, Zhe Zhang*

Infection and Immunity Research Center, Department of Microbiology and Parasitology, School of Basic Medical Sciences, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, Zhejiang Province, China

Abstract: *Mycobacterium tuberculosis* infection kills two million people every year, and the chemotherapy has led to significant amount of drug resistance. Signal transduction systems are used by bacteria to survive or adapt to their living environment, but the relationship to drug resistance is not well understood. In this article, we introduced the two-component signal transduction systems of *M. tuberculosis* and analyzed their relationship with drug resistance. We identified five two-component system pairs involved in the formation of drug resistance. Therefore, these two-component systems are good targeting sites for small biochemical drugs to target so as to reverse the drug resistance and virulence.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, two-component signal transduction system, drug resistance

(本文责编: 张晓丽)

Supported by Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (LY12H19005)

* Corresponding author. E-mail: 18758892040@163.com

Received: 21 November 2014/Revised: 27 January 2015