



结核分枝杆菌 PhoP 系统研究进展

张媛, 谢建平*

西南大学生命科学学院现代生物医药研究所, 三峡库区生态环境与生物资源省部共建国家重点实验室培育基地, 重庆 400715

摘要: PhoP 与 PhoR 组成的 PhoPR 是结核分枝杆菌重要的双组分调节系统。PhoP 作为应答调节子调节基因的表达, 这些基因参与细胞壁脂质合成, 并对结核分枝杆菌毒力有重要调控作用。本文综述了 PhoP 的结构、性质以及相关的结核分枝杆菌疫苗研发情况, 并提出了未来可能的研究趋势。

关键词: 结核分枝杆菌, 双组分调节系统, PhoP

结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, *Mtb*)感染导致的结核病(Tuberculosis)仍然是全球性的重大传染病。结核分枝杆菌 PhoP(Rv0757)与 PhoR(Rv0758)组成 PhoPR 双组分调节系统, 结核分枝杆菌基因组约 2% 基因的表达受其调控, 包括相关毒力蛋白的表达和组成细胞壁的复杂脂质的生物合成^[1-4]。本文总结了 PhoP 的理化性质、功能和疫苗研发等方面的研究, 以及未来值得重视的研究方向。

1 理化性质

Mtb 的 PhoP 蛋白是 OmpR/PhoB 亚家族的一个应答调节蛋白, 它的结构由 N 末端信号接受域

和 C 末端 DNA 结合域组成, 具有典型的两翼结构, 图 1-A。

1.1 C 末端结构

PhoP 的 C 末端表现出典型翼状的螺旋-转角-螺旋折叠形式, 结构元件被疏水核心包围, 形成 3 股反平行 β 折叠且第 3 个螺旋具有识别功能; 识别螺旋和翼残基周围的分子界面表现出强烈的正电潜能, 与结合 DNA 有关; 晶体堆积为六聚环, 有头对尾形式的邻近分子相互作用, 使其可以串联的形式结合 DNA^[5]。此外, PhoP 的 C 末端与 *Escherichia coli* 的 PhoB(b0399)的 C 末端 DNA 复合结构域结构重合, 表明 PhoP 的 Glu215 与直接重复区域第 9 个碱基有特异性的作用, 其识别

基金项目: 国家自然科学基金(81371851)

*通信作者。Fax: +86-23-68367108; E-mail: georgex@swu.edu.cn

收稿日期: 2016-08-11; 修回日期: 2016-09-21; 网络出版日期: 2016-09-26

DNA 的特性可以通过蛋白质单个氨基酸的改变或 DNA 单个碱基的改变来调节,可能与 PhoP 结合特异序列 DNA 的机制有关^[6]。

1.2 N 末端结构

PhoP 的 N 末端存在特有的 20 氨基酸残基长度的片段,在扩大调控能力中有重要作用,与目标基因转录调节相关,可能具有调节区域结构的特点,可以由调节转录因子来响应宿主生理的改变^[7]。PhoP 可以通过 N 末端接受域形成二聚体,开关残基为 Thr99 和 Tyr118,其中 Tyr118 参与形成侧链与二聚体作用的截面,其磷酸化可能促进或稳定接受区域二聚化作用^[8]。有研究表明,蛋白质磷酸化不是结合 DNA 所必需的,但是可以通过蛋白质间相互作用增强与 DNA 的结合作用^[9]。此外,PhoP 构象的变化也与其磷酸化和结合 DNA 的功能有关^[10](配体组成见图 1-B 和 C)。

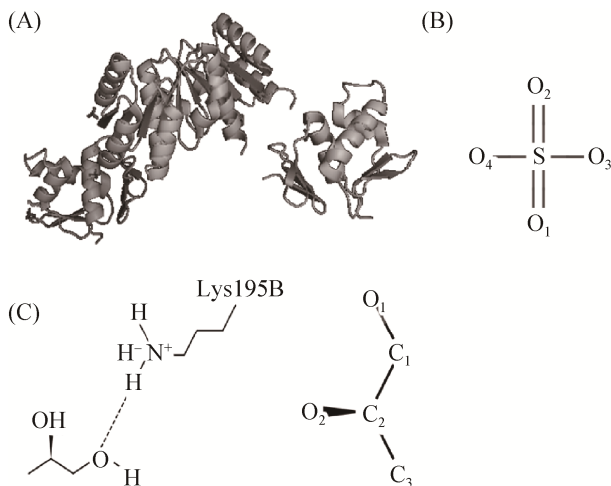


图 1. PhoP 蛋白结构

Figure 1. Structure of PhoP protein. A: overall structure, B: ligand SO_4 , C: ligand PGR. Data from <http://www.rcsb.org/pdb> and <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

2 调控底物

ESX-1 分泌系统是结核分枝杆菌中主要的致病效应机制之一。PhoPR 双组份系统可以激活 *espA*(Rv3616c)调节 ESX-1 功能(图 2),且 EspR(ESX-1 transcriptional regulator, Rv3849)被 MprA(Rv0981)和 PhoP-Rv 直接调节,因此 EspR 可能介导 PhoPR 和 MprAB 的调控效应,进行 ESX-1 功能调控^[11]。PhoP 调节子包括多个转录调节因子和负责聚酮体合酶、PE/PPE 家族蛋白的基因,通过 EspR 等蛋白调控下游效应分子编码基因。当通过调节 *espACD* 操纵子控制 Esx-1 功能时,PhoP 最突出的调节位点是位于 Rv2395 和 PE_PGRS41 之间的区间,在 PhoP 突变株中 Mcr7 (一种 ncRNA, non-coding RNA)出现缺失同时伴随着 ncRNA 低水平表达^[4]。此外,*espACD* 启动子的激活需要 PhoP 和 EspR 同时存在^[12]。PhoP 可以调节复合脂类的生物合成,它的磷酸化可以激活编码聚酮 β 酮乙酰基合酶的基因 *pks2*(Rv3825c) 和 *pks3*(Rv1180)基因簇的转录,并指导 DNA 结合在目标基因调节子区域上游^[2]。吞噬体调节酸性环境的 *aprABC* (acid and phagosome regulated) 位点的表达依赖于双组份调节因子 PhoPR,缺失 *aprABC* 位点会抑制 *Mtb* 聚集和胞内生长,出现有关细胞壁脂质基因的表达缺陷,因此 PhoPR 可能感受吞噬体的酸性环境并且通过诱导 *aprABC* 表达来微调 *Mtb* 复合群胞内特殊的进程^[13]。在受到热冲击或巨噬细胞感染后 *Mtb* 中 *acr2*(Rv0251c) 的表达增加量超过其他基因,而 PhoP 可以调节 *acr2* 的转录,与另一个毒力调节子 HspR (heat shock protein transcriptional repressor, Rv0353)有相互作用,这两个调节子都可以独立影响 *acr2* 的表达^[14]。PhoP 负调节 *mceI*(Rv0169)操纵子的

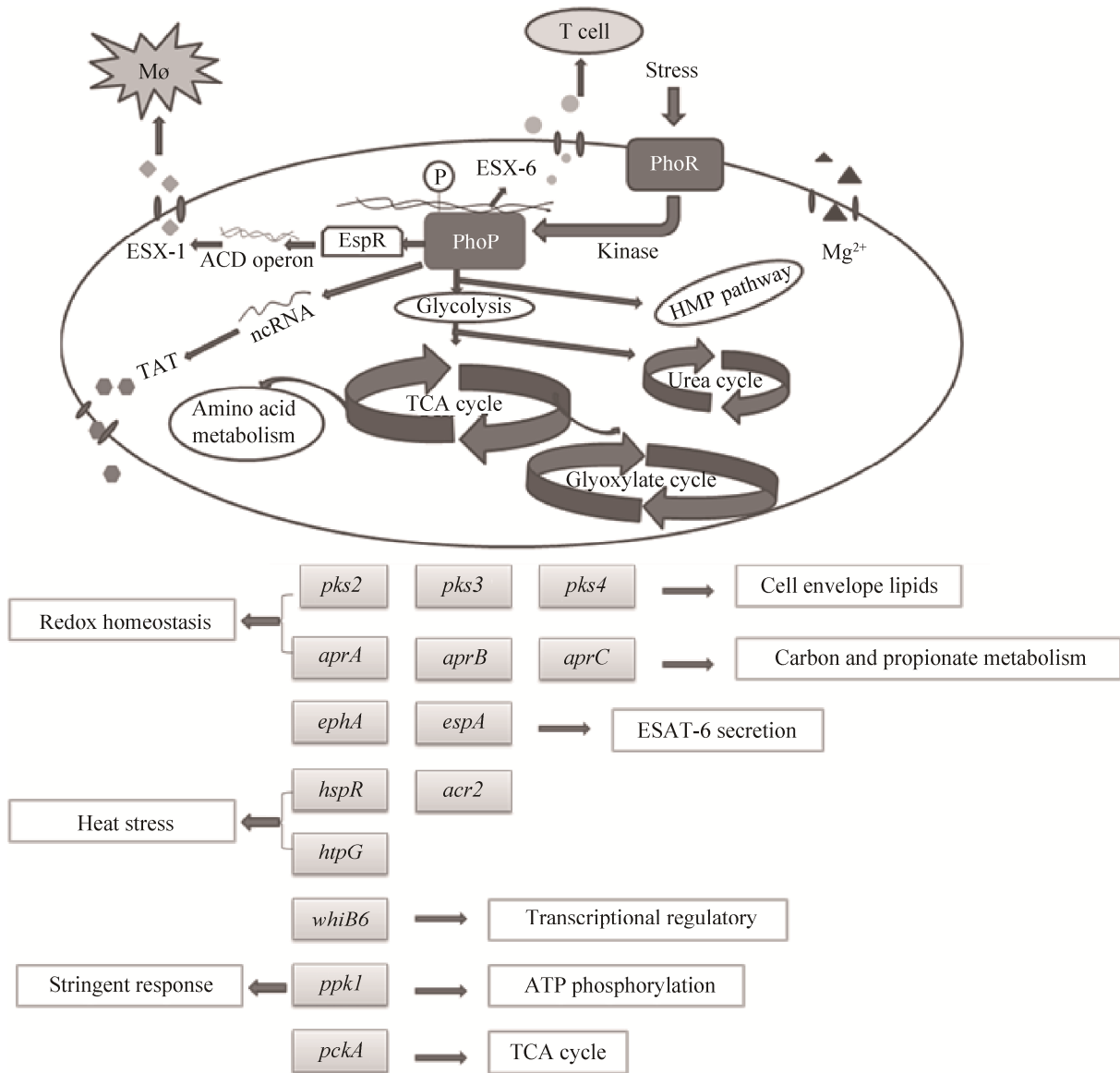


图 2. PhoP 部分调控网络

Figure 2. Part of the PhoP control network. TAT, twin arginine translocation; TCA, tricarboxylic acid; MØ, macrophage.

表达^[15]。此外, PhoP 与目标基因的启动子结合区存在一个特殊的共有序列, 有助于研究 Mtb 中受 PhoP 介导的全局调控和确定受其调控的基因^[16]。

3 PhoP 的表达调控

转录调节在结核分枝杆菌的感染中有重要作用。ArsR (Arylsulfatase R) 家族转录因子, 与 Mtb

和 Ms (*Mycobacterium smegmatis*) 中 Rv2034 与 Ms6762 一致, 是分枝杆菌中首先发现的调节 *phoP* 的转录因子, 与 Ars 家族中大多数调节子为负调节不同, 该分子正调节 Ms 中 *phoP* 的表达, 因此 Ars 转录因子可能通过调节 *phoPR* 操纵子而影响 Mtb 的致病能力^[17]。Sigma 因子 SigF(Rv3286c) 也可以调控 *phoP*^[18]。无机聚磷酸盐在生物体中有着

广泛的功能, 结核分枝杆菌在多种压力条件下会发生聚磷酸盐的积累, 在豚鼠模型中 *ppk1*(Rv2984) 缺失型结核菌的 PhoP 和 SigF 的转录降低^[19]。此外, 维生素 C 也可以诱导 PhoP^[20]。有研究发现, 在鼠伤寒沙门氏菌中 PhoP 存在翻译后调控, Lys201 可以被乙酰化和去乙酰化, 且乙酰化水平的降低可以增强其结合 DNA 的能力^[21], 目前在结核分枝杆菌中没有相关报道。

4 PhoP 的作用及功能

通过转录组和蛋白质组学分析可知 PhoP 控制着许多功能, 包括: 通过 DosR(Rv3133c)的缺氧应答(Rv1812c、Rv1996、Rv2628 等), 呼吸代谢(Rv2329c、Rv2391、Rv2392 等), 应激反应(Rv0251c、Rv0440、Rv3269 等), 致病性脂质的合成(Rv1180、Rv1185c、Rv3487c 等), 主要 T-cell 抗原 ESAT-6 的分泌(Rv3864、Rv3873、Rv3881c 等)和 *Mtb* 持留菌通过异柠檬酸裂解酶的转录调节等^[22]。有研究称, 当非致病性 H37Ra 和致病性 H37Rv 都聚集于自噬体时, 后者在自噬性溶酶体中的成熟被显著抑制, 且抑制有高选择性, 并不扰乱巨噬细胞中基本的自噬流, 这一选择性抑制功能需要毒力调节因子 PhoP 和 ESAT-6^[23]。研究发现在参与 H37Ra 弱毒机制的调节子 PhoP 的 DNA 结合区域中有一个点突变影响了主要 T 细胞抗原 ESAT-6 的分泌, H37Ra 只转入携带来源于 *Mtb* H37Rv 的野生型 *phoP* 基因的整合粘粒表现出菌落形态、增长毒力、ESAT-6 分泌和诱导特异性 T 细胞反应的不同, 但其他 H37Ra 构造并没有类似现象, 这一发现建立了 PhoP 调节子和 ESAT-6 分泌之间的联系, 阐述了 *Mtb* 毒力调节的新观点^[24]。自主吞噬在被树突细胞介导的对抗 *Mtb* 的免疫反

应中有重要作用, *Mtb* H37Ra 和 BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*)都不妨碍自噬体成熟, 两种弱毒菌株都对其分泌的抗原靶点 ESAT-6 有功能性抑制作用, 而这一抑制自噬体能力可以在使用来自 *Mtb* (BCG::ESX-1)或者 PhoP (*Mtb* H37Ra::PhoP)基因 ESX-1 区域 ESAT-6 分泌的调节子完全恢复^[25]。此外, PhoP 失活的 *Mtb* 毒力明显降低, 在小鼠感染模型中会增加特异性 CD4(+)T 细胞, 同时增加多功能细胞因子分泌^[26], 使小鼠存活率提高。

5 疫苗研发中的应用

Mtb phoP 突变株 SO₂ 与 BCG 相比毒力更弱, 且可以增强小鼠对 *Mtb* 感染的免疫能力。Balb/c 小鼠被 *Mtb* SO₂ 与 MT103 感染后相比, IFN- γ (interferon- γ)、IL-4(interleukin-4)和 TNF- α (tumor necrosis factor- α)水平较低, 诱导型一氧化氮合酶(iNOS)在感染后期量更高, 但迟发型过敏反应(DTH)相似^[27]。在来源于单细胞的巨噬细胞和人类细胞系 THP-1 中, SO₂ 增加了粘附性和胞内复制受损, 抑制吞噬体-溶酶体融合, 与人巨噬细胞结合能力增强^[28]。*phoP* 突变菌有望成为预防结核病的新活疫苗^[29-30], 且弱毒的 SO₂ 不会导致小鼠巨噬细胞和体内肺部感染细胞的凋亡, 而有毒性的 MT103 会引起典型的磷脂酰丝氨酸外漏、caspase-3 激活和核浓缩和碎裂的细胞凋亡^[31]。MTBVAC 是一种敲除 *phoP* 和 *fadD26*(Rv2930)的弱毒结核分枝杆菌候选疫苗, 与 BCG 的安全性和生物分布相同, 但保护性更强, 是第 1 个进入临床评估的结核菌减毒活疫苗^[32]。*erp*(Rv3810)编码分泌性含重复序列的蛋白(ERP 蛋白), 参与 *Mtb* 胞内繁殖, 在高度减毒的 MTBVAC 基础上缺失 *erp* 的菌株, 在联合免疫缺陷(SCID)小鼠模型中的

毒力比 BCG 和 MTBVAC 都低, 但保护力未减, 有可能用于不适合 BCG 的高风险人群(如艾滋病病人)^[33]。此外, *phoP-phoR* 和 *mce2*(Rv0589)操纵子敲除的牛分枝杆菌在免疫功能健全和免疫功能缺陷型小鼠中的毒力都有所降低^[34]。

6 展望

Mtb 的 PhoP-PhoR 双组份系统是分枝杆菌致病和毒力的关键, 可能是新的药物靶标, 研究 PhoP 和其所结合组分, 有助于鉴定不同分枝杆菌中 PhoP 的直接靶标^[35]。利福霉素和三氯生处理可以上调 *phoP* 的基因转录 3–4 倍^[36], 利福霉素类药物为细菌 DNA 依赖型 RNA 聚合酶抑制剂, 三氯生抑制脂质合成和烯酰还原酶功能, 但其影响 *phoP* 转录的具体机理仍然有待研究。*Mtb* 需要 PhoPR 双组份调节系统减缓其在酸性环境中生长和维持氧化还原稳态功能^[37], 对 *phoP* 进行突变会导致 *Mtb* 生物活性脂、6 kDa 抗原目标(ESAT-6)的分泌减少, 毒力和对抗环境压力能力的降低。此外, 非洲分枝杆菌 L6 的 ESAT-6 分泌不依赖 PhoPR^[38]。PhoP 功能的多样性为今后更全面的药物和疫苗研发提供了启发。

参考文献

- [1] Ryndak M, Wang SS, Smith I. PhoP, a key player in *Mycobacterium tuberculosis* virulence. *Trends in Microbiology*, 2008, 16(11): 528-534.
- [2] Goyal R, Das AK, Singh R, Singh PK, Korpole S, Sarkar D. Phosphorylation of PhoP protein plays direct regulatory role in lipid biosynthesis of *Mycobacterium tuberculosis*. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(52): 45197-45208.
- [3] Broset E, Martín C, Gonzalo-Asensio J. Evolutionary landscape of the *Mycobacterium tuberculosis* complex from the viewpoint of PhoPR: implications for virulence regulation and application to vaccine development. *mBio*, 2015, 6(5): e01289-15.
- [4] Solans L, Gonzalo-Asensio J, Sala C, Benjak A, Uplekar S, Rougemont J, Guilhot C, Malaga W, Martín C, Cole ST. The PhoP-dependent ncRNA Mcr7 modulates the TAT secretion system in *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathogens*, 2014, 10(5): e1004183.
- [5] Wang SS, Engohang-Ndong J, Smith I. Structure of the DNA-binding domain of the response regulator PhoP from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry*, 2007, 46(51): 14751-14761.
- [6] Das AK, Pathak A, Sinha A, Datt M, Singh B, Karthikeyan S, Sarkar D. A single-amino-acid substitution in the C terminus of PhoP determines DNA-binding specificity of the virulence-associated response regulator from *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Molecular Biology*, 2010, 398(5): 647-656.
- [7] Das AK, Kumar VA, Sevalkar RR, Bansal R, Sarkar D. Unique N-terminal arm of *Mycobacterium tuberculosis* PhoP protein plays an unusual role in its regulatory function. *The Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(40): 29182-29192.
- [8] Menon S, Wang SS. Structure of the response regulator PhoP from *Mycobacterium tuberculosis* reveals a dimer through the receiver domain. *Biochemistry*, 2011, 50(26): 5948-5957.
- [9] Sinha A, Gupta S, Bhutani S, Pathak A, Sarkar D. PhoP-PhoP interaction at adjacent PhoP binding sites is influenced by protein phosphorylation. *Journal of Bacteriology*, 2008, 190(4): 1317-1328.
- [10] Pathak A, Goyal R, Sinha A, Sarkar D. Domain structure of virulence-associated response regulator PhoP of *Mycobacterium tuberculosis*: role of the linker region in regulator-promoter interaction(s). *The Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(45): 34309-34318.
- [11] Cao GX, Howard ST, Zhang PP, Wang XH, Chen XL, Samten B, Pang XH. EspR, a regulator of the ESX-1 secretion system in *Mycobacterium tuberculosis*, is directly regulated by the two-component systems MprAB and PhoPR. *Microbiology*, 2015, 161(3): 477-489.
- [12] Kumar VA, Goyal R, Bansal R, Singh N, Sevalkar RR, Kumar A, Sarkar D. EspR-dependent ESAT-6 protein secretion of *Mycobacterium tuberculosis* requires the presence of virulence regulator PhoP. *The Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291(36): 19018-19030.

- [13] Abramovitch RB, Rohde KH, Hsu FF, Russell DG. aprABC: a *Mycobacterium tuberculosis* complex-specific locus that modulates pH-driven adaptation to the macrophage phagosome. *Molecular Microbiology*, 2011, 80(3): 678-694.
- [14] Singh R, Kumar VA, Das AK, Bansal R, Sarkar D. A transcriptional co-repressor regulatory circuit controlling the heat-shock response of *Mycobacterium tuberculosis*. *Molecular Microbiology*, 2014, 94(2): 450-465.
- [15] Zeng JM, Cui T, He ZG. A genome-wide regulator-DNA interaction network in the human pathogen *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Journal of Proteome Research*, 2012, 11(9): 4682-4692.
- [16] Cimino M, Thomas C, Namouchi A, Dubrac S, Gicquel B, Gopaul DN. Identification of DNA binding motifs of the *Mycobacterium tuberculosis* PhoP/PhoR two-component signal transduction system. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42876.
- [17] Gao CH, Yang M, He ZG. An ArsR-like transcriptional factor recognizes a conserved sequence motif and positively regulates the expression of *phoP* in *mycobacteria*. *Biochemical and Biophysical Research Communication*, 2011, 411(4): 726-731.
- [18] Hümpel A, Gebhard S, Cook GM, Berney M. The SigF regulon in *Mycobacterium smegmatis* reveals roles in adaptation to stationary phase, heat, and oxidative stress. *Journal of Bacteriology*, 2010, 192(10): 2491-2502.
- [19] 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.
- [20] Mishra A, Sarkar D. Qualitative and quantitative proteomic analysis of vitamin C induced changes in *Mycobacterium smegmatis*. *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6: 451.
- [21] Ren J, Sang Y, Tan YC, Tao J, Ni JJ, Liu ST, Fan X, Zhao W, Lu J, Wu WJ, Yao YF. Acetylation of lysine 201 inhibits the DNA-binding ability of PhoP to regulate *Salmonella* virulence. *PLoS Pathogens*, 2016, 12(3): e1005458.
- [22] Gonzalo-Asensio J, Mostowy S, Harders-Westerveen J, Huygen K, Hernández-Pando R, Thole J, Behr M, Gicquel B, Martín C. PhoP: a missing piece in the intricate puzzle of *Mycobacterium tuberculosis* virulence. *PLoS One*, 2008, 3(10): e3496.
- [23] Chandra P, Ghanwat S, Matta SK, Yadav SS, Mehta M, Siddiqui Z, Singh A, Kumar D. *Mycobacterium tuberculosis* inhibits RAB7 recruitment to selectively modulate autophagy flux in macrophages. *Scientific Reports*, 2015, 5: 16320.
- [24] Frigui W, Bottai D, Majlessi L, Monot M, Josselin E, Brodin P, Garnier T, Gicquel B, Martin C, Leclerc C, Cole ST, Brosch R. Control of *M. tuberculosis* ESAT-6 secretion and specific T cell recognition by PhoP. *PLoS Pathogens*, 2008, 4(2): e33.
- [25] Romagnoli A, Etna MP, Giacomini E, Pardini M, Remoli ME, Corazzari M, Falasca L, Goletti D, Gafa V, Simeone R, Delogu G, Piacentini M, Brosch R, Fimia GM, Coccia EM. ESX-1 dependent impairment of autophagic flux by *Mycobacterium tuberculosis* in human dendritic cells. *Autophagy*, 2012, 8(9): 1357-1370.
- [26] Nambiar JK, Pinto R, Aguilo JI, Takatsu K, Martin C, Britton WJ, Triccas JA. Protective immunity afforded by attenuated, PhoP-deficient *Mycobacterium tuberculosis* is associated with sustained generation of CD4⁺ T-cell memory. *European Journal of Immunology*, 2012, 42(2): 385-392.
- [27] Aguilar D, Infante E, Martin C, Gormley E, Gicquel B, Hernandez Pando R. Immunological responses and protective immunity against tuberculosis conferred by vaccination of Balb/C mice with the attenuated *Mycobacterium tuberculosis* (*phoP*) SO₂ strain. *Clinical & Experimental Immunology*, 2007, 147(2): 330-338.
- [28] Ferrer NL, Gomez AB, Neyrolles O, Gicquel B, Martin C. Interactions of attenuated *Mycobacterium tuberculosis phoP* mutant with human macrophages. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12978.
- [29] Asensio JAG, Arbués A, Pérez E, Gicquel B, Martin C. Live tuberculosis vaccines based on *phoP* mutants: a step towards clinical trials. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2008, 8(2): 201-211.
- [30] Cardona PJ, Asensio JG, Arbués A, Otal I, Lafoz C, Gil O, Caceres N, Ausina V, Gicquel B, Martin C. Extended safety studies of the attenuated live tuberculosis vaccine SO₂ based on *phoP* mutant. *Vaccine*, 2009, 27(18): 2499-2505.
- [31] Aporta A, Arbues A, Aguilo JI, Monzon M, Badiola JJ, de Martino A, Ferrer N, Marinova D, Anel A, Martin C, Pardo J. Attenuated *Mycobacterium tuberculosis* SO₂ vaccine candidate is unable to induce cell death. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45213.
- [32] Arbues A, Aguilo JI, Gonzalo-Asensio J, Marinova D, Uranga S, Puentes E, Fernandez C, Parra A, Cardona PJ, Vilaplana C, Ausina V, Williams A, Clark S, Malaga W, Guilhot C, Gicquel B, Martin C. Construction, characterization and preclinical evaluation of MTBVAC, the first live-attenuated *M. tuberculosis*-based vaccine to enter clinical trials. *Vaccine*,

- 2013, 31(42): 4867-4873.
- [33] Solans L, Uranga S, Aguilo N, Arnal C, Gomez AB, Monzon M, Badiola JJ, Gicquel B, Martin C. Hyper-attenuated MTBVAC *erp* mutant protects against tuberculosis in mice. *Vaccine*, 2014, 32(40): 5192-5197.
- [34] García E, Bianco MV, Gravisaco MJ, Rocha RV, Blanco FC, Bigi F. Evaluation of *Mycobacterium bovis* double knockout *mce2-phoP* as candidate vaccine against bovine tuberculosis. *Tuberculosis*, 2015, 95(2): 186-189.
- [35] He XY, Wang SS. DNA consensus sequence motif for binding response regulator PhoP, a virulence regulator of *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry*, 2014, 53(51): 8008-8020.
- [36] Boshoff HIM, Myers TG, Copp BR, McNeil MR, Wilson MA, Barry CE III. The transcriptional responses of *Mycobacterium tuberculosis* to inhibitors of metabolism: novel insights into drug mechanisms of action. *The Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(38): 40174-40184.
- [37] Baker JJ, Johnson BK, Abramovitch RB. Slow growth of *Mycobacterium tuberculosis* at acidic pH is regulated by *phoPR* and host-associated carbon sources. *Molecular Microbiology*, 2014, 94(1): 56-69.
- [38] Gonzalo-Asensio J, Malaga W, Pawlik A, Astarie-Dequeker C, Passemar C, Moreau F, Laval F, Daffé M, Martin C, Brosch R, Guilhot C. Evolutionary history of tuberculosis shaped by conserved mutations in the PhoPR virulence regulator. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 2014, 111(31): 11491-11496.

Mycobacterium tuberculosis PhoP system

Yuan Zhang, Jianping Xie*

Institute of Modern Biopharmaceuticals, State Key Laboratory Breeding Base of Eco-Environment and Bio-Resource of the Three Gorges Area, Key Laboratory of Eco-environments in the Three Gorges Reservoir Region, Ministry of Education, School of Life Sciences, Southwest University, Chongqing 400715, China

Abstract: PhoPR is an important two-component regulatory system in *Mycobacterium tuberculosis*. PhoP is essential for virulence as a response regulator involved in cell wall lipid biosynthesis and regulation of gene expression. In this review, the structure, function and vaccine application of PhoP were summarized, as well as some questions that need to be solved.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, two-component regulatory system, PhoP

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81371851)

*Corresponding author. Tel/Fax: +86-23-68367108; E-mail: georgex@swu.edu.cn

Received: 11 August 2016; Revised: 21 September 2016; Published online: 26 September 2016