



MKP-1 在结核分枝杆菌感染中的作用和研究进展

黄丽军^{1,2,3}, 黄功华⁴, 刘新光^{1,2*}

¹ 广东医科大学衰老研究所, 广东 东莞 523808

² 广东医科大学, 广东省医学分子诊断重点实验室, 广东 东莞 523808

³ 广东医科大学附属深圳第三医院, 广东 深圳 518020

⁴ 上海交通大学医学院, 上海市免疫学研究所, 上海 200025

摘要: 有丝分裂原激活的蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)信号通路是细胞感知外源性刺激并作出有效免疫应答的最重要的细胞内信号通路之一。近年来的研究表明: MAPK 的表达异常与结核病的发生、发展密切相关。MAPK 磷酸酶(MAPK phosphatases, MKPs)是一类在细胞内水解 MAPKs 家族的磷酸酶, 通过负向调控 MAPKs 的活性, 从而在调节细胞的应激、分化、增殖、凋亡等过程中发挥重要的作用, 其中 MKP-1 是 MKPs 家族中被报道最多的成员, 具有最强的去磷酸化能力。本文综述了 MKP-1 在结核分枝杆菌感染中的作用和研究进展。

关键词: 有丝分裂原激活的蛋白激酶, 有丝分裂原激活的蛋白激酶磷酸酶 1, 结核病

结核病(Tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)引起的慢性传染病, 可侵及许多脏器, 以肺部结核感染最为常见。据世界卫生组织估计, 2015 年全世界大约有 1040 万新发结核病例^[1], 结核病仍然是威胁人类健康的重大疾病。

在 MTB 感染过程中, 宿主分泌的细胞因子在介导其对 MTB 的防御反应中发挥重要的作用, 如

MTB 感染的巨噬细胞可分泌炎症因子, 介导肉芽肿形成和 T 细胞免疫反应^[2]。在宿主介导 MTB 感染的细胞内信号转导途径中, 有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是重要的细胞信号通路之一, 其包括细胞外信号调节激酶 1 和 2 (Extracellular signal-regulated kinase1/2, ERK1/2), p38 MAPK 和 c-Jun N-末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)^[3]。当结核分枝

基金项目: 国家自然科学基金(81671399); 广东省普通高校创新团队建设(2015KCXTD022); 广东省普通高校特色创新(2015KTSCX049); 东莞市国际科技合作(含港澳台)(201650812001); 广东医科大学建博科技创新团队(STIF201102); 深圳市科技计划(JCYJ20140411112813010)

*通信作者。Tel: +86-769-22896026; E-mail: xgliu@gdmu.edu.cn

收稿日期: 2017-01-06; 修回日期: 2017-02-19; 网络出版日期: 2017-03-03

杆菌 *H37Rv* 感染人源单核细胞后, p38 MAPK 和 ERK1/2 信号通路迅速活化, 诱导 TNF α 的表达, 从而在抗结核感染中发挥重要作用^[4]。但是, 过强的 MAPKs 活性有时对机体是一种损害, 负调控 MAPKs 活性是维持机体有效免疫反应但不致于产生免疫病理的重要调节方式^[5], MAPK 磷酸酶(MAPK phosphatases, MKPs)可去除 MAPK 的磷酸基团而下调 MAPK 的活性, 在调节机体的免疫反应中发挥重要的作用。这些磷酸酶包括酪氨酸磷酸酶, 丝氨酸/苏氨酸磷酸酶和双特异性磷酸酶(dual specificity phosphatases, DUSPs), 其中 DUSPs 又被称为 MKPs^[6]。在所有 MKPs 中, MKP-1 的去磷酸化作用最强^[7]。本文就 MKP-1 在结核分枝杆菌感染中的作用和研究进展做一综述。

1 MKP-1 的特性

1.1 MKP-1 的发现

小鼠 MKP-1 cDNA 在 Balb/c 3T3 cDNA 文库中首次被鉴定^[8], 开始称为 3CH134, 其氨基酸序列于 1992 年首次被报道^[9]。之后 MKP-1 的人类同源体(CL100)也被鉴别出^[10]。3CH134 与 CL100 具有相同的酪氨酸磷酸酶催化区域, 其催化活性是由 MAPK 相互作用基序所调节的, 因其在体外对 ERK1/2 的去磷酸化具有高度特异性且是首次报道对 MAPK 的酪氨酸和苏氨酸残基的去磷酸化, 因此命名为 MKP-1^[11]。体内具有催化活性的 MKPs 大约有 10 个, 根据其序列同源性、细胞定位和底物特异性大致可分为 3 类。其中 MKP-1 被归类为丝裂原和应激诱导型核内 MKPs 的一种, 第二类是胞浆 ERK 特异性 MKPs, 第三类是胞浆与胞核 JNK/p38 特异性 MKPs^[12]。

1.2 MKP-1 的结构与生物学功能

MKP-1 的蛋白质分子量大小约为 40 kDa, 其 C 末端具有 3 个磷酸酶催化活性位点, 包括 Asp227、Cys258 和 Arg264, 它们在 MKP 家族中是高度保守的。而 N 末端的硫氰酸酶或 CDC25 样结构域含有关键的激酶相互作用基序(kinase interaction motifs, KIMs), 是特异性 MAPK 底物的结合位点^[9]。MKP-1 是一种广泛存在于哺乳动物中的细胞核内蛋白, 其在心脏、肺和肝脏中表达量最高^[11]。尽管 MKP-1 最初被认为仅对 ERK1/2 具有特异性, 随后的研究表明 MKP-1 也能使 JNK 和 p38 蛋白激酶失活^[13]。为了进一步确定 MKP-1 对底物的特异性, Franklin 和 Kraft^[11]滴定了所建立的 U937 细胞系中 MKP-1 表达的水平, 发现 MKP-1 对 JNK 和 p38 的特异性可能优于 ERKs。同时, 在巨噬细胞中敲除 MKP-1 后, p38 和 JNK 活性增加, 但 ERK 的活性不变^[14]。其他研究也发现 MKP-1 的高表达对 p38、JNK 和 ERK 的去磷酸化水平与上述发现具有相似性^[14]。在 3T3-L1 脂肪细胞中, 其分化期间, MKP-1 表达水平上调, 同时 ERK1/2 水平下调, 影响过氧化物酶体增生物激活受体 γ (the peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的活性, 其是脂肪形成最主要的调节子^[15]。因此, MKP-1 对 MAPK 的调节作用因组织与细胞类型的不同而改变。此外, 我们前期的研究发现树突状细胞敲除 MKP-1, 经 LPS 刺激后其产生的 IL-12p40 减少, 而 IL-6 则明显增加; 这些细胞因子的变化能被 p38 抑制剂 SB203580 纠正, 但 JNK 抑制剂 SP600125 对这种变化无影响。将 MKP-1 敲除的树突状细胞与 T 细胞共培养, T 细胞产生 IFN- γ 减少, 但 IL-17A 与 IL-17F 产生则明显增加^[16]。可见, 树突状细胞中 MKP-1 可通

过调节 p38 MAPK 的活性影响其细胞因子的表达, 并进一步调控幼稚 T 细胞向多种效应性 T 细胞分化。

2 MKP-1 在结核病中的研究进展

2.1 结核分枝杆菌影响巨噬细胞 MKP-1 的活性及机制研究进展

分枝杆菌细胞壁含有大量的糖脂质, 包括脂阿拉伯甘露糖(LAM)及其相关前体脂化甘露聚糖(LM), 它们可作用于宿主的固有免疫系统^[17]。LAM 在结核分枝杆菌、牛型分枝杆菌卡介苗(*Bacillus Calmette Guerin vaccine*, BCG)或堪萨斯分枝杆菌中均存在, 其可抑制巨噬细胞的功能, 从而促进该病原菌在巨噬细胞内存活^[18]。纯化的 LM 可通过与 TLR2 结合, 并进一步活化其下游的 MAPK 和 NF- κ B 信号通路, 诱导炎症因子的表达, 同时也可通过 TLR2 非依赖方式诱导炎症因子的表达^[19]。

最近研究还发现 LM 与巨噬细胞 TLR2 结合后除产生 TNF α 和 IL-12^[20]外, 同时还诱导 MKP-1 的激活^[21]。研究发现堪萨斯分枝杆菌脂化甘露聚糖(*Mycobacterium kansasii* lipomannan, KanLM)刺激人源单核细胞(THP-1)可诱导 ERK、JNK 和 p38 的活化, 但 60 min 后 ERK 和 p38 即失活^[22]。这种 ERK 和 p38 的活性下调与 MKP-1 的表达上调相关^[21]。当用 U0126 和 SB203580 (它们分别是 ERK1/2 和 p38 的抑制剂)处理 THP-1 后, MKP-1 的表达则明显下调, 表明 ERK 和 p38 在分枝杆菌 LM 上调 MKP-1 的表达中具有重要作用, 同时 ERK 和 p38 的活性又受 MKP-1 的负反馈调节(图 1)^[23]。

之前有研究表明, 致病性和非致病性分枝杆菌影响 MAPK 的磷酸化水平和持续时间可不同^[24]。

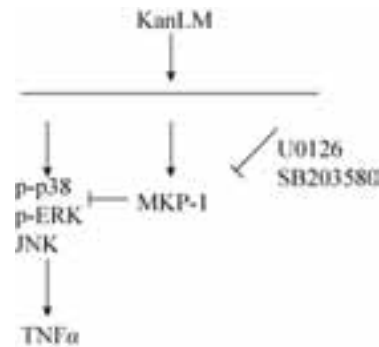


图 1. 在巨噬细胞中堪萨斯分枝杆菌脂化甘露聚糖诱导 MKP-1 的表达以及其关系^[23]

Figure 1. Expression of MKP-1 induced by *Mycobacterium kansasii* lipomannan in macrophage and its relationship with MAPK^[23].

如鸟型分枝杆菌 724 菌株(一种致病菌)感染鼠源巨噬细胞后, 细胞内 p38 和 ERK1/2 磷酸化更早但时间更短^[25-26], 而非致病菌株感染巨噬细胞时, 其 p38 和 ERK1/2 的磷酸化水平更高, 也可持续在 24 h 以上, 同时上调 TNF α 表达^[27]。此外, 副结核鸟型分枝杆菌(是一种引起慢性肠道疾病与慢性消耗性疾病的致病性放线菌), 通过影响 MAPK 的活性可诱导比普通型鸟型分枝杆菌更多的 IL-10 表达以及更少的 TNF α 表达(图 2)^[28]。所有的这些研究表明, 结核分枝杆菌可通过调控巨噬细胞 MKP-1 的活性从而影响 MAPK 信号通路, 可抑制抗结核分枝杆菌因子 TNF α 的表达和促进炎性抑制因子 IL-10 的表达, 这很可能是结核分枝杆菌得以长期在巨噬细胞生存的重要机制。



图 2. 副结核鸟型分枝杆菌通过调节 MAPK 的活性来影响 TNF α 和 IL-10 的表达^[28]

Figure 2. *M. avium* ssp. *paratuberculosis* affects the expression of TNF α and IL-10 by modulating the activity of MAPK^[28].

2.2 细胞内 MKP-1 在抗结核感染免疫中的机制

BCG 是一种分枝杆菌, 常用于研究机体的抗 MTB 的免疫应答反应机制^[29-30]。如 BCG 刺激人外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC), 可活化 MAPK 和 NF- κ B 信号通路, 诱导 TNF α 的表达^[31]。同时 BCG 刺激 PBMC 也能活化 MKP-1, 进一步研究发现 BCG 诱导的 MKP-1 的表达依赖于 ERK1/2 和 p38 MAPK 信号通路的活化^[32], 但抑制 ERK1/2 和 p38 的活性对 MKP-1 的表达影响不大, 表明还有其他物质参与 BCG 诱导的 MKP-1 的表达。通过 siRNA 下调人原代单核细胞(primary human blood monocytes, PBMO)中 MKP-1 的基因表达后, 发现 BCG 诱导的 MAPK 的活性与 TNF α 的表达均下降, 表明在 BCG 诱导的 MAPK 的活化和 TNF α 的表达中, MKP-1 是其上游信号分子(图 3)^[32]。

此外, BCG 诱导的 ERK1/2 磷酸化可稳定 MKP-1 蛋白的结构^[33]。然而, 关于 MKP-1 在 BCG 诱导的 TNF α 表达的调节机制研究中, 有报道显示双特异性磷酸酶 2(DUSP2)与 MKP-1 一样, 可促进 BCG 诱导的 TNF α 表达^[34-35], 其机制是 BCG 诱导 DUSP2 的活化, 抑制 JNK 的激活, 进一步活化 ERK1/2 和 p38 信号通路, 上调 TNF α 的表达(图 4)^[34]。

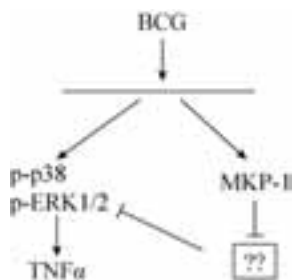


图 3. 在结核分枝杆菌感染时, MKP-1 在调节细胞因子的表达中具有重要的作用^[32]

Figure 3. MKP-1 plays a critical role in the regulation of cytokine expression upon (mycobacterial infection)^[32].

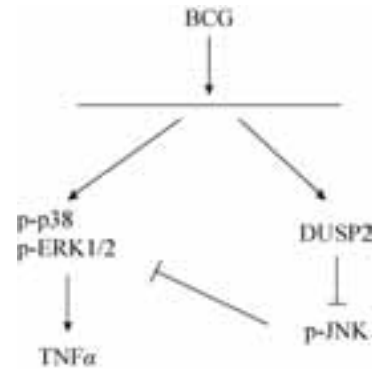


图 4. 结核分枝杆菌感染时 DUSP2 在调节细胞因子的表达中具有重要作用^[34]

Figure 4. DUSP2 plays a critical role in the regulation of cytokine expression upon (mycobacterial infection)^[34].

由于 MKP-1 和 DUSP2 的结构是相似的, 同时它们都含有 MAPK 相互作用结构域和磷酸酶催化位点^[35], 因此我们猜测 MKP-1 也是通过抑制 JNK 的活性来激活 ERK1/2 和 p38 信号通路以及上调 TNF α 的表达。但在 BCG 诱导的 MKP-1 表达中, JNK 磷酸化水平并不增加^[34], 因此关于 MKP-1 在 BCG 诱导的 TNF α 表达的调节机制中, 其详细过程需进一步研究(图 3)。有研究发现 p38 MAPK 信号通路的活化可抑制结核分枝杆菌吞噬体的成熟^[36]以及减少核内体与吞噬体间的膜束缚分子的迁移^[37]。Souza 等也发现抑制 p38 MAPK 的活性后可增加吞噬体酸化和单核细胞对副结核鸟型分枝杆菌的杀菌能力^[38]。此外, Pennini 等人发现 ERK1/2 和 p38 的信号传导与 19 kDa 脂蛋白(一种分枝杆菌 TLR2 激动剂)抑制 MHC II 类反式激活因子(class II transactivator, CIITA)的表达有关^[39]。因此, p38 MAPK 和 ERK1/2 信号通路对巨噬细胞的抗结核分枝杆菌感染和抗原呈递发挥重要的调节作用, 有助于逃避宿主的免疫应答。所有的这些研究表明, MKP-1 在抗结核免疫中具有重要作用, 但其详细机制有待进一步研究。

3 问题和展望

在结核杆菌感染时,分枝杆菌 LM 如何刺激巨噬细胞 MKP-1 的表达,从而使其长期在巨噬细胞生存的作用尚不清楚。同时,宿主细胞 MKP-1 如何在抗结核杆菌感染中发挥重要的免疫调节作用的机制也不明确。由于 MKP-1 在调节宿主免疫反应中发挥着极其重要的作用,用 MKP-1 作为靶分子来设计药物是近年来研究的热点^[40]。虽然目前研究证明 MKP-1 参与了抗结核杆菌感染的免疫应答,但结核病的发生是致病菌和宿主免疫细胞之间相互作用的一个复杂过程,由于研究工作主要是在体外实验获得,不同研究组的结果也不一致。因此, MKP-1 在抗结核杆菌感染中的作用还需进一步探讨。未来人们可以采用 MKP-1 条件性敲除小鼠或过表达的永生细胞,来研究不同类型细胞中 MKP-1 在抗结核分枝杆菌中的作用及机制,这些研究成果将为结核病的诊断与治疗开辟新的方向。

参考文献

- [1] Mario R, Giorgia S. Tuberculosis 2015: burden, challenges and strategy for control and elimination. *Infectious Disease Reports*, 2016, 8(2): 6570.
- [2] Khan N, Vidyarthi A, Javed S, Agrewala JN. Innate immunity holding the flanks until reinforced by adaptive immunity against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 328.
- [3] McClean CM, Tobin DM. Macrophage form, function, and phenotype in mycobacterial infection: lessons from tuberculosis and other diseases. *Pathogens and Disease*, 2016, 74(7): ftw068.
- [4] Zhang Y, Wahl LM. Cytokine-induced monocyte MMP-1 is negatively regulated by GSK-3 through a p38 MAPK-mediated decrease in ERK1/2 MAPK activation. *Journal of Leukocyte Biology*, 2015, 97(5): 921–927.
- [5] Arthur JS, Ley SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 2013, 13(9): 679–692.
- [6] Huang CY, Tan TH. DUSPs, to MAP kinases and beyond. *Cell & Bioscience*, 2012, 2(1): 24.
- [7] Lloberas J, Valverde-Estrella L, Tur J, Vico T, Celada A. Mitogen-activated protein kinases and mitogen kinase phosphatase 1: A critical interplay in macrophage biology. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2016, 3: 28.
- [8] Lau LF, Nathans D. Identification of a set of genes expressed during the G0/G1 transition of cultured mouse cells. *The EMBO Journal*, 1985, 4(12): 3145–3151.
- [9] Charles CH, Ablner AS, Lau LF. cDNA sequence of a growth factor-inducible immediate early gene and characterization of its encoded protein. *Oncogene*, 1992, 7(1): 187–190.
- [10] Keyse SM, Emslie EA. Oxidative stress and heat shock induce a human gene encoding a protein tyrosine phosphatase. *Nature*, 1992, 359(6396): 644–647.
- [11] Zheng CF, Guan KL. Dephosphorylation and inactivation of the mitogen-activated protein kinase by a mitogen-induced Thr/Tyr protein phosphatase. *Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268(22): 16116–16119.
- [12] Caunt CJ, Keyse SM. Dual-specificity MAP kinase phosphatases (MKPs): shaping the outcome of MAP kinase signalling. *The FEBS Journal*, 2013, 280(2): 489–504.
- [13] Rastogi R, Jiang Z, Ahmad N, Rosati R, Liu Y, Beuret L, Monks R, Charron J, Birnbaum MJ, Samavati L. Rapamycin induces mitogen-activated protein (MAP) kinase phosphatase-1 (MKP-1) expression through activation of protein kinase B and mitogen-activated protein kinase pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(47): 33966–33977.
- [14] Kjellerup RB, Johansen C, Kragballe K, Iversen L. The expression of dual-specificity phosphatase 1 mRNA is downregulated in lesional psoriatic skin. *British Journal of Dermatology*, 2013, 168(2): 339–345.
- [15] So YG, Ji YA, Chang HJ, Bo KM, Tae YH. Shikonin suppresses ERK 1/2 phosphorylation during the early stages of adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 13: 207.
- [16] Huang G, Wang Y, Shi LZ, Chi H. Signaling by the phosphatase MKP-1 in dendritic cells imprints distinct effector and regulatory T cell fates. *Immunity*, 2011, 35(1): 45–58.
- [17] Ishikawa E, Mori D, Yamasaki S. Recognition of mycobacterial lipids by immune receptors. *Trends in Immunology*, 2017, 38(1): 66–76.
- [18] Venkatasubramanian S, Tripathi D, Tucker T, Paidipally P, Cheekatla S, Welch E, Raghunath A, Jeffers A, Tvinnereim AR, Schechter ME, Andrade BB, Mackman N, Idell S, Vankayalapati R. Tissue factor expression by myeloid cells contributes to protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *European Journal of Immunology*, 2016, 46(2): 464–479.
- [19] Yihao D, Hongyun H, Maodan T. Latency-associated protein Rv2660c of *Mycobacterium tuberculosis* augments expression of proinflammatory cytokines in human macrophages by interacting with TLR2. *Infectious Diseases (London)*, 2015,

- 47(3): 168–177.
- [20] Su H, Zhu S, Zhu L, Huang W, Wang H, Zhang Z, Xu Y. Recombinant lipoprotein Rv1016c derived from *Mycobacterium tuberculosis* is a TLR-2 ligand that induces macrophages apoptosis and inhibits MHC II antigen processing. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2016, 6: 147.
- [21] Ellass E, Coddeville B, Kremer L, Mortuaire M, Mazurier J, Guérardel Y. Mycobacterial lipomannan induces MAP kinase phosphatase-1 expression in macrophages. *FEBS Letters*, 2008, 582(3): 445–450.
- [22] Wang J, McIntosh F, Radomski N, Dewar K, Simeone R, Enninga J, Brosch R, Rocha EP, Veyrier FJ, Behr MA. Insights on the emergence of *Mycobacterium tuberculosis* from the analysis of *Mycobacterium kansasii*. *Genome Biology and Evolution*, 2015, 7(3): 856–870.
- [23] Isabelle V, Martine G, Jérôme N. Manipulation of the endocytic pathway and phagocyte functions by *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannan. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2014, 4: 187.
- [24] Souza CD. Blocking the mitogen activated protein kinase-p38 pathway is associated with increase expression of nitric oxide synthase and higher production of nitric oxide by bovine macrophages infected with *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2015, 164(1/2): 1–9.
- [25] Haug M, Awuh JA, Steigedal M, Frengen Kojen J, Marstad A, Nordrum IS, Halaas Ø, Flo TH. Dynamics of immune effector mechanisms during infection with *Mycobacterium avium* in C57BL/6 mice. *Immunology*, 2013, 140(2): 232–243.
- [26] Awuh JA, Haug M, Mildnerberger J, Marstad A, Do CP, Louet C, Stenvik J, Steigedal M, Damås JK, Halaas Ø, Flo TH. Keap1 regulates inflammatory signaling in *Mycobacterium avium*-infected human macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(31): E4272–E4280.
- [27] Chen T, Zhao Q, Li W, Xie J. *Mycobacterium tuberculosis* PE_PGRS17 promotes the death of host cell and cytokines secretion via Erk kinase accompanying with enhanced survival of recombinant *Mycobacterium smegmatis*. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2013, 33(8): 452–458.
- [28] Abendaño N, Juste RA, Alonso-Hearn M. Anti-inflammatory and antiapoptotic responses to infection: a common denominator of human and bovine macrophages infected with *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. *BioMed Research International*, 2013, 2013: 908348.
- [29] Tzvetelina S. Quality control and safety assessment of BCG vaccines in the post-genomic era. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2014, 28(3): 387–391.
- [30] Alice L, Sunil J. Improving the immunogenicity of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine by non-genetic bacterial surface decoration using the Avidin-Biotin system. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0145833.
- [31] Galbadage T, Shepherd TF, Cirillo SL, Gumienny TL, Cirillo JD. The *Caenorhabditis elegans* p38 MAPK gene plays a key role in protection from *Mycobacteria*. *Microbiologyopen*, 2016, 5(3): 436–452.
- [32] Cheung BK, Yim HC, Lee NC, Lau AS. A novel anti-mycobacterial function of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1. *BMC Immunology*, 2009, 10: 64.
- [33] Mattingly HH, Chen JJ, Arur S, Shvartsman SY. A transport model for estimating the time course of ERK activation in the *C. elegans* Germline. *Biophysical Journal*, 2015, 109(11): 2436–2445.
- [34] Crowell S, Wancket LM, Shakibi Y, Xu P, Xue J, Samavati L, Nelin LD, Liu Y. Post-translational regulation of mitogen-activated protein kinase phosphatase (MKP)-1 and MKP-2 in macrophages following lipopolysaccharide stimulation: the role of the C termini of the phosphatases in determining their stability. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(42): 28753–28764.
- [35] Cornell TT, Fleszar A, McHugh W, Blatt NB, Le Vine AM, Shanley TP. Mitogen-activated protein kinase phosphatase 2, MKP-2, regulates early inflammation in acute lung injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2012, 303(3): L251–L258.
- [36] Seto S, Tsujimura K, Koide Y. Coronin-1a inhibits autophagosome formation around *Mycobacterium tuberculosis*-containing phagosomes and assists mycobacterial survival in macrophages. *Cellular Microbiology*, 2012, 14(5): 710–727.
- [37] Fratti RA, Chua J, Deretic V. Induction of p38 mitogen-activated protein kinase reduces early endosome autoantigen 1 (EEA1) recruitment to phagosomal membranes. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(47): 46961–46967.
- [38] Souza CD, Evanson OA, Weiss DJ. Mitogen activated protein kinase p38 pathway is an important component of the anti-inflammatory response in *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*-infected bovine monocytes. *Microbial Pathogenesis*, 2006, 41(2/3): 59–66.
- [39] Kumar P, Agarwal R, Siddiqui I, Vora H, Das G, Sharma P. ESAT6 differentially inhibits IFN- γ -inducible class II transactivator isoforms in both a TLR2-dependent and -independent manner. *Immunology and Cell Biology*, 2012, 90(4): 411–420.
- [40] Candas D, Lu CL, Fan M, Chuang FY, Sweeney C, Borowsky AD, Li JJ. Mitochondrial MKP1 is a target for therapy-resistant HER2-positive breast cancer cells. *Cancer Research*, 2014, 74(24): 7498–7509.

Role of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 in *Mycobacterium tuberculosis* infection

Lijun Huang^{1,2,3}, Gonghua Huang⁴, Xinguang Liu^{1,2*}

¹ Institute of Aging Research, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, Guangdong Province, China

² Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Molecular Diagnostics, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, Guangdong Province, China

³ The Affiliated Shenzhen Third Hospital, Guangdong Medical University, Shenzhen 518020, Guangdong Province, China

⁴ Shanghai Institute of Immunology, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

Abstract: Mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway is one of the most important intracellular signaling pathways in which cells perceive exogenous stimuli and make an effective immune response. Recent studies have shown that the dysregulation of MAPK is highly associated with tuberculosis pathogenesis. The MAPK phosphatases (MKPs) are the prototypic phosphatase that could dephosphorylate the MAPKs, thus play an essential role in the regulation of cell stress, differentiation, proliferation and apoptosis by negatively regulating the activity of MAPKs. Among all the MKPs, MKP-1 has the strongest ability to dephosphorylate MAPKs. In this review, we summarize the role of MKP-1 in *Mycobacterium tuberculosis* infection and relevant research progress.

Keywords: mitogen-activated protein kinases (MAPKs), MAPK phosphatase-1 (MKP-1), tuberculosis

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81671399), by the Ordinary University Innovation Team Construction Project of Guangdong Province (2015KCXTD022), by the Unique Innovative Projects in Ordinary University of Guangdong Province (2015KTSCX049), by the Dongguan International Science & Technology Cooperation (including Hong Kong, Macao and Taiwan) Project (201650812001), by the Science & Technology Innovation Fund of Guangdong Medical University (STIF201102) and by the Shenzhen Science and Technology Project (JCYJ20140411112813010)

*Corresponding author. Tel: +86-769-22896026; E-mail: xgliu@gdmu.edu.cn

Received: 6 January 2017; Revised: 19 February 2017; Published online: 3 March 2017