

DOI: 10.13376/j.cbls/2017055

文章编号: 1004-0374(2017)05-0415-06

· 评述与综述 ·

分枝杆菌Lsr2蛋白的结构、功能及其与结核病防控

肖佳妮, 陈颖盈, 王 颖*

(上海交通大学医学院上海市免疫学研究所, 上海 200025)

摘要: 结核病是由结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*, *M. tb*) 感染引起的传染病, 目前对于结核潜伏感染状态的维持和防止再激活成为结核病防控的关注热点和研究方向。Lsr2 属于 *M. tb* 中的拟核结合蛋白, 具有 H-NS 样结构域, 在 *M. tb* 对氧浓度变化的适应中具有重要作用。作为一个全局性的转录调控因子, Lsr2 调控结核分枝杆菌的蛋白表达, 参与潜伏感染状态的维持, 并可能成为针对活动性结核病和结核潜伏感染的候选靶抗原。现围绕 Lsr2 的生物学特性和在结核病防控中的意义进行论述。

关键词: Lsr2; 结核分枝杆菌; 结核潜伏感染; 转录因子; 疫苗研发

中图分类号: Q51; R378.91; R978.3 **文献标志码:** A

Biological property of *Mycobacterial* Lsr2 and its significance in tuberculosis control

XIAO Jia-Ni, CHEN Ying-Ying, WANG Ying*

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

Abstract: Tuberculosis (TB), which is caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb*) infection, remains one of the most severe infectious diseases worldwide. Prevention against resuscitation of latent *M. tb* infection as well as maintenance of latent infection are important for TB control. Lsr2 is a newly identified molecule in *M. tb*, containing H-NS-like functional domain. It belongs to nucleoid-associated protein (NAP) family. Lsr2 plays key roles in the adaptation to the alteration of oxygen levels. Being a global transcriptional regulator, Lsr2 regulates panels of gene expression, most of which are related to bacterial latency and the survival of *M. tb* during latent infection in the host. Herein we summarized the latest research progresses in the biological properties of Lsr2. Its potential application in vaccine designing against active TB and latent TB infection were further expected.

Key words: Lsr2; *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb*); latent tuberculosis infection; transcriptional factor; vaccine development

结核病 (tuberculosis, TB) 是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. tb*) 通过空气经呼吸道传播后感染引起的传染病。WHO 发布的 2016 年全球结核病报告指出, 2015 年全球新增结核病患者 1 040 万, 死于结核病的人数约 140 万。中国是全球结核病高负担国家之一, 2015 年中国结核病总患病人数约为 91.8 万, 仅次于印度和印度尼西亚, 位居世界第三^[1]。因此, 结核病的防控形势非常严峻。

在感染 *M. tb* 的人群中 (HIV 感染者除外), 只有很小一部分最终发展成为活动性结核病 (active

tuberculosis, ATB), 大部分感染者能有效清除体内 *M. tb*, 少部分人群感染后进入无症状、无传染特性的潜伏感染状态 (latent tuberculosis infection, LTBI)。当机体免疫力下降时, LTBI 会进一步发展为 ATB。然而, 目前临床上还无法直接有效诊断 LTBI, 亦没有预防 LTBI 转换进展的疫苗。因此, 寻找针对

收稿日期: 2016-10-10; 修回日期: 2016-11-15

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(8150-1361); 卫生部“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项(2013ZX10003007003)

*通信作者: E-mail: ywang@sibs.ac.cn

结核潜伏感染的诊断和预防新手段对结核病的防控具有重要意义。

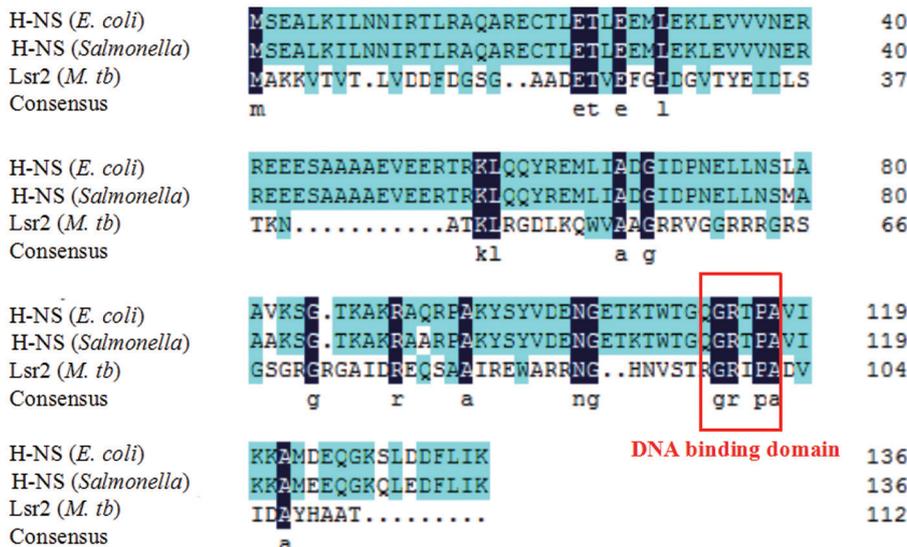
拟核结合蛋白在维持细菌染色体结构和调控基因表达中发挥重要作用，Lsr2 作为 *M. tb* 中的拟核结合蛋白成员之一^[2]，主要参与调控 *M. tb* 适应氧浓度变化的相关基因的表达。在结核潜伏感染状态下，*M. tb* 能够在结核肉芽肿这一相对缺氧条件下长期存活并进而致病，其中 Lsr2 在对 *M. tb* 的保护、基因转录调控等方面可能发挥重要作用。本综述将从 *M. tb* Lsr2 蛋白的结构和功能等方面阐述其特性，并对 Lsr2 在结核防控，特别是在结核潜伏感染中的意义进行论述。

1 Lsr2蛋白的结构特征

Lsr2 蛋白最早于 1991 年发现于麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*, *M. leprae*)^[3]，在分枝杆菌属和部分放线菌中高度保守^[4-5]。由 112 个氨基酸残

基组成的 *M. tb* Lsr2 蛋白 (编码基因 Rv3597c, 相对分子质量约为 12×10^3)，其 C 端 DNA 结合结构域 (DNA binding domain) 与肠道菌属 H-NS 蛋白具有类似的氨基酸序列“xGRxPA” (图 1)，且空间结构十分相似 (图 2)^[4]。H-NS 属于革兰氏阴性菌中重要的拟核结合蛋白家族成员^[6]，在细菌的基因调控中起重要作用。H-NS 优先结合 AT 含量高的 DNA 区域以及弯形 DNA^[7-8]，并通过与邻近的 DNA 螺旋相结合^[9-10]，导致 RNA 聚合酶与启动子区域的结合受阻^[11]，从而调控细菌的基因表达。目前的研究结果显示，H-NS 能够通过结合 DNA，抑制沙门氏菌^[7,12] 和大肠杆菌^[13-14] 中超过 400 个基因的表达，这些基因与沙门氏菌^[7] 和大肠杆菌^[15-16] 的毒力及生存力密切相关。

Lsr2 是第一个在革兰氏阳性菌中发现的与 H-NS 功能类似的蛋白^[17]。Gordon 等^[2] 通过染色质免疫共沉淀及基因表达芯片实验发现，Lsr2 和 H-NS



深蓝色标记的为3中蛋白序列中保守的氨基酸残基，红色框内的是蛋白C端保守的DNA结合结构域(DNA binding domain)。

图1 *M. tb* Lsr2蛋白与肠道菌属H-NS蛋白的氨基酸序列对比图

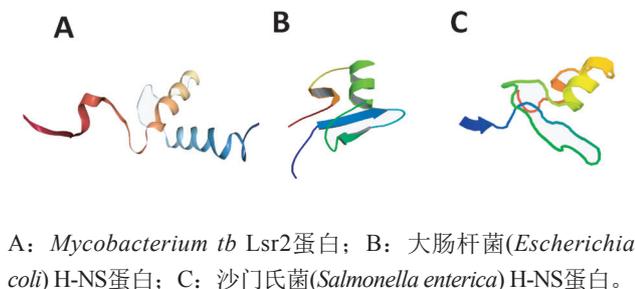


图2 *M. tb* Lsr2与肠道菌属H-NS蛋白C端DNA结合结构域的二级结构对比图

的结合特性相似，也结合 AT 含量较高的 DNA 区域，从而抑制相关基因的转录。在 *M. tb* 和耻垢分枝杆菌 (*Mycobacterium smegmatis*, *M. smegmatis*) 两类分枝杆菌中，与 Lsr2 相结合的 *M. tb* 基因有 401 个；与 Lsr2 相结合的 *M. smegmatis* 基因有 272 个，其中两者同源基因数达 110 个，提示 Lsr2 可以共同调节两类分枝杆菌中的多个参与重要生物功能的基因。

从 Lsr2 的结构功能域分析，它属于组蛋白样的 DNA 结合蛋白，由 N 端聚合结构域和 C 端

DNA 结合结构域组成。其中与 DNA 相结合的 C 端包含 2 个 α -螺旋, 其间由一个长环相连接, 在空间构象上呈现出独特的结构^[2]。Lsr2 结合 DNA 片段后, 会形成一种十分稳定的 Lsr2-DNA 蛋白质复合物, 形成的 Lsr2 核蛋白纤维的长度与单纯的 DNA 分子的长度相近, 表明该复合体的形成并不会对原来的 DNA 骨架结构造成大的影响。Lsr2 核蛋白复合物结构可以介导 DNA 缩合, 从而形成高度紧密的 DNA 构型^[18], 限制 DNA 片段的自由伸展。

Lsr2-DNA 复合物结构的稳定性受多种生理条件的影响, 如盐离子浓度、pH 值、温度等^[19-22]。首先, 低盐浓度有利于 Lsr2 对 DNA 的固化作用, 从而形成稳定的 Lsr2-DNA 复合物结构。在高盐体系中, Lsr2 无法与延展的 DNA 分子形成牢固的核蛋白纤维结构, 从而使其失去对 DNA 的固化功能^[18, 23-24]。如高浓度的氯化钠溶液 (800 mmol/L) 会损伤 Lsr2 蛋白的羟基基团, 从而影响复合物结构的形成^[24]; 在高浓度氯化钾溶液 (800 mmol/L) 中, Lsr2 也无法与 DNA 结合形成稳定的复合物结构^[18]。虽然大肠杆菌中的 H-NS 对 10 mmol/L MgCl₂ 浓度较为敏感, 可导致其失去对 DNA 的固化作用^[9, 20, 25]; 但是, *M. tb* 的 Lsr2 对 0~10 mmol/L 范围内的镁离子浓度变化并不敏感, 在上述浓度范围内 Lsr2 仍能使 DNA 固化并与之形成稳定的复合物结构^[18]。其次, Lsr2 对 DNA 的固化作用还会受到温度的调控。在人体正常体温 37 °C 条件下, Lsr2 对 DNA 的固化作用会大幅度减弱, 这一点与大肠杆菌 H-NS 蛋白相类似^[20]。此外, 尽管大肠杆菌 H-NS 对于 pH 值的变化非常敏感, 但是当 pH 值波动 (6.8~8.8) 时, Lsr2 对于 DNA 的固化作用基本不受影响。Lsr2 对 DNA 的折叠也并不受温度和 pH 值变化的影响^[18]。

2 Lsr2的生理功能

由于 Lsr2 缺乏序列同源的蛋白, 多年来对于其功能的研究一直较为困难, 而近些年的一些研究结果才终于逐步揭示了其生物学功能^[26]。研究发现, *lsr2* 敲除的 *M. smegmatis*, 其菌落形态会发生明显改变, 且敲除 *lsr2* 不利于分枝菌酸、分枝酸甘油二酯等物质的生物合成^[27], 而敲除 *lsr2* 后细胞壁糖肽磷脂的分泌量会显著增加^[28]。上述研究结果提示, Lsr2 在分枝杆菌细胞壁脂质的生物合成中可能具有重要作用。而 Chen 等^[17]发现, 纯化的 Lsr2 蛋白可以在体外环境下非特异性地与双链 DNA 相结合,

而这种结合 DNA 的能力与肠道菌中的拟核结合蛋白 H-NS 相类似, 由此 Lsr2 被认为是与 H-NS 功能类似的蛋白, 它与 DNA 的结合模式主要包括对 DNA 的固化和折叠作用^[18]。目前研究结果显示, Lsr2 结合 DNA 片段形成 Lsr2-DNA 复合物后, 往往导致相关基因的表达受到抑制^[2]。在 *M. tb* 中, Lsr2 所结合的基因参与许多生命过程, 如能量代谢、有氧呼吸、细胞壁肽聚糖合成以及分枝菌酸的合成等。这些基因中还涉及参与应激反应的基因、大量具有调控作用的基因以及编码重要毒力因子的基因区域, 如 ESX 分泌系统, 毒力因子 PDIM 和 PGL, 以及 PE/PPE 家族的抗原性蛋白等^[2]。ESX 有 5 个基因区域, 其中 *ESX-1*、*ESX-2*、*ESX-3*、*ESX-5* 均可与 Lsr2 相结合, 而 *ESX-1* 是 *M. tb* 中必要的毒力因子^[29], *ESX-5* 在 *M. marinum* 中有重要的毒力作用^[30]。*M. tb* 中包含 168 个 PE/PPE 家族基因, 而该家族基因与 *M. tb* 的毒力作用密切相关^[31]; 值得一提的是, 超过一半的 PE/PPE 基因可以被 Lsr2 蛋白结合, 这表明 Lsr2 可以调节此类强抗原性蛋白的表达, 从而影响 *M. tb* 与宿主的相互作用^[2]。

机体在感染外源菌后, 会产生相关的抗菌分子抵抗外源菌对机体的侵袭, 这些分子中包括反应性氮中间物 (RNI) 和反应性氧中间物 (ROI)。研究发现, 宿主受到 *M. tb* 感染后, Lsr2 蛋白会产生对 ROI 的对抗作用, 从而保护 *M. tb* 在宿主体内的存活^[24]。其中的机制在于 Lsr2 可以非特异性地与 DNA 分子直接结合, 形成稳固的 Lsr2-DNA 复合物结构, 从而使机体产生的 ROI 中的羟基攻击 DNA 分子的功能受阻, 干扰 DNA 分子的降解, 最终起到对 DNA 的保护作用。在过表达 Lsr2 蛋白的情况下, *M. tb* 对过氧化氢 (H₂O₂) 等 ROI 的抵抗能力会相应增强。

Lsr2 蛋白本身还具有免疫原性。Sela 等^[32]和 Singh 等^[33]在麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprea*) 中发现, Lsr2 蛋白可在麻风患者中引起 B 细胞和 T 细胞免疫应答。Chaduvula 等^[34]发现, Lsr2 蛋白具有多个 T 细胞表位, 这些表位在麻风患者中可以引起较强的 T 细胞免疫应答。

3 Lsr2的生物学意义

Lsr2 在 *M. tb* 中具有类似于组蛋白样的功能, 可以参与调节众多基因的转录^[24]。在某些环境压力条件下, 如营养缺乏、长期低氧以及暴露于抗生素等条件下, Lsr2 蛋白的表达会增多, 这与宿主受到 *M. tb* 感染后的结核潜伏感染状态具有一定相似

性^[35-36]。随着 Lsr2 蛋白表达量的增加,它与 *M. tb* 中多个基因区域相结合形成复合物,从而抑制参与毒力作用、代谢功能以及具有抗原性的基因的表达,进而使 *M. tb* 在宿主体内进入并停留于这种结核潜伏感染的状态^[2]。

在 *M. leprae*、*M. smegmatis*、*M. avium* 等分枝杆菌中敲除 *lsr2*, 总体上未明显影响其在体外正常培养条件下的存活能力^[37]。但是, Colangeli 等^[38] 发现, *lsr2* 敲除的 *M. smegmatis* 对过氧化物的攻击更为敏感。同时, Lsr2 与 *M. tb* 的存活能力密切相关。早期文献报道无法构建 *lsr2* 敲除的 *M. tb*^[38-39], 由此也提示 Lsr2 在 *M. tb* 中具有至关重要的作用, 而过表达 *lsr2* 的 *M. tb* 对宿主产生的 ROI 引起的毒性作用的抵抗能力增强^[24]。上述结果提示, *M. tb* 感染机体后, Lsr2 在特定环境中的表达改变可以对病原菌本身产生相应的保护机制, 使得 *M. tb* 在宿主体内免受 ROI 等的毒性作用攻击, 从而得以在宿主体内存活下来。这可能是 *M. tb* 感染机体后可以长期存活并致病的原因之一。

2014 年, Bartek 等^[40] 成功构建了敲除 *lsr2* 的 *M. tb* 菌株, 这为探究 Lsr2 在 *M. tb* 中的作用提供了更为直接的证据。研究发现, 在 *lsr2* 敲除菌株中, 受其调控的基因表达量会明显增多。此外, 该敲除菌株对于高氧浓度非常敏感, 敲除 *lsr2* 的 *M. tb* 菌生长速度会大幅度减缓。Colangeli 等^[38] 曾根据敲除 *lsr2* 的 *M. smegmatis* 表型推测, 敲除 *lsr2* 的 *M. tb* 可能对过氧化物等氧化性物质更为敏感; 然而 Bartek 等^[40] 却发现, 敲除后的 *M. tb* 并没有对 H₂O₂ 等在体外表现出更强的敏感性, 且并不会比敲除 *lsr2* 前更易被丝裂霉素 C 等灭活。但是, Lsr2 对于 *M. tb* 菌株在缺氧环境中的适应能力是至关重要的。在缺氧条件下, *lsr2* 敲除的 *M. tb* 无法长期存活。同时, 在缺氧后有氧暴露研究中发现, 与正常的 H37Rv 菌株相比, *lsr2* 敲除的菌株重新恢复活性的能力较差。采用小鼠感染模型进行体内实验结果发现, 与野生型 H37Rv 相比, *lsr2* 敲除后的 *M. tb* 感染小鼠 2 周或 4 周后, 小鼠肺组织没有出现明显的结核病理表现, 小鼠肺部未见明显炎性损伤。敲除 *lsr2* 可能不利于 *M. tb* 在小鼠体内滞留的结果提示, Lsr2 蛋白与 *M. tb* 在宿主体内的潜伏感染状态密切相关。

Lsr2 蛋白作为一个全局转录调控蛋白, 可以直接调控基因转录, 其对靶基因转录往往具有抑制作用^[41]。Kurthkoti 等^[42] 发现, Lsr2 对于 *bfrB* 的转录具有抑制作用, 而 IdeR 可以逆转 Lsr2 对于基因转

录的抑制, 从而保证 BfrB 在 *M. tb* 中发挥维持铁代谢平衡的作用。Colangeli 等^[38] 还发现, Lsr2 可以抑制 *M. tb* 中 *iniBAC* 的表达, 敲除 *lsr2* 会引起 *M. tb* 对于异烟肼的耐药性, 而过表达 Lsr2 可以抑制 *iniBAC* 的表达, 从而减小 *M. tb* 对于结核病药物的自身耐药性, 这提示 Lsr2 与结核病的耐药性密切相关。此外, 受 Lsr2 调控的基因与菌株对高氧或缺氧环境等的耐受能力息息相关。在活动性结核病中, *M. tb* 在相对较为充足的氧环境中表现出顽强的致病力; 而在结核潜伏感染状态下, 机体形成的结核慢性肉芽肿是一种缺氧环境, *M. tb* 在这种缺氧环境下持续存活的过程中, Lsr2 蛋白表达上调, 进一步提示 Lsr2 在 *M. tb* 的持续感染、致病中可能有重要的意义。

4 Lsr2与结核病防控展望

M. tb 通过空气传播进入机体, 其间不乏从较高浓度的氧环境到人体内微需氧的环境, 以及在肉芽肿中的缺氧条件等一系列氧浓度差异环境。作为专性需氧菌, *M. tb* 对于氧浓度变化的高度适应能力是其顽强致病力的关键。在这种变化起伏的氧浓度条件下, Lsr2 在 *M. tb* 的存活、感染、致病、滞留中可能起了十分重要的作用。对于其所调控的下游基因的研究, 将进一步解析 *M. tb* 形成潜伏感染的分子机制; 同时通过分析这些受调控基因的蛋白免疫原性, 可以从中筛选能够诱导较强免疫应答的蛋白抗原, 从而有望获得针对结核潜伏感染状态和活动性结核病的新的疫苗候选分子。Lsr2 对于 *M. tb* 抵抗宿主的相关保护作用, 以及 Lsr2 在 *M. tb* 存活中的重要性, 也提示 Lsr2 很有可能成为有效治疗结核病的候选靶分子。而 Lsr2 可以抑制 *M. tb* 结核药物耐药性的产生, 这也进一步提示 Lsr2 蛋白作为新靶点在结核病药物的研发中具有潜在的重要性。

[参 考 文 献]

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2016 [R/OL]. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- [2] Gordon BR, Li Y, Wang L, et al. Lsr2 is a nucleoid-associated protein that targets AT-rich sequences and virulence genes in *Mycobacterium tuberculosis*. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 5154-9
- [3] Laal S, Sharma YD, Prasad HK, et al. Recombinant fusion protein identified by lepromatous sera mimics native *Mycobacterium leprae* in T-cell responses across the

- leprosy spectrum. Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88: 1054-8
- [4] Gordon BR, Imperial R, Wang L, et al. Lsr2 of *Mycobacterium* represents a novel class of H-NS-like proteins. J Bacteriol, 2008, 190: 7052-9
- [5] Oftung F, Muatafa AS, Wiker HG. Extensive sequence homology between the *Mycobacterium leprae* LSR (12 kDa) antigen and its *Mycobacterium tuberculosis* counterpart. FEMS Immunol Med Microbiol, 2000, 27: 87-9
- [6] Dorman CJ. H-NS: a universal regulator for a dynamic genome. Nat Rev Microbiol, 2004, 2: 391-400
- [7] Navarre WW, Porwollik S, Wang Y, et al. Selective silencing of foreign DNA with low GC content by the H-NS protein in *Salmonella*. Science, 2006, 313: 236-8
- [8] Owen-Hughes TA, Davitt GD, Santos DS, et al. The chromatin-associated protein H-NS interacts with curved DNA to influence DNA topology and gene expression. Cell, 1992, 71: 255-65
- [9] Dame RT, Wyman C, Goosen N. H-NS mediated compaction of DNA visualised by atomic force microscopy. Nucleic Acids Res, 2000, 28: 3504-10
- [10] Dame RT, Noom MC, Wuite GJ. Bacterial chromatin organization by H-NS protein unravelled using dual DNA manipulation. Nature, 2006, 444: 387-90
- [11] Dame RT. The role of nucleoid-associated proteins in the organization and compaction of bacterial chromatin. Mol Microbiol, 2005, 56: 858-70
- [12] Lucchini S, Rowley G, Goldberg MD, et al. H-NS mediates the silencing of laterally acquired genes in bacteria. PLoS Pathog, 2006, 2: e81
- [13] Grainger DC, Hurd D, Goldberg MD, et al. Association of nucleoid proteins with coding and non-coding segments of the *Escherichia coli* genome. Nucleic Acids Res, 2006, 34: 4642-52
- [14] Oshima T, Ishikawa S, Kurokawa K, et al. *Escherichia coli* histone-like protein H-NS preferentially binds to horizontally acquired DNA in association with RNA polymerase. DNA Res, 2006, 13: 141-53
- [15] Hommais F, Krin E, Laurent-Winter C, et al. Large-scale monitoring of pleiotropic regulation of gene expression by the prokaryotic nucleoid-associated protein, H-NS. Mol Microbiol, 2001, 40: 20-36
- [16] White-Ziegler CA, Davis TR. Genome-wide identification of H-NS-controlled, temperature-regulated genes in *Escherichia coli* K-12. J Bacteriol, 2009, 191: 1106-10
- [17] Chen JM, Ren H, Shaw JE, et al. Lsr2 of *Mycobacterium tuberculosis* is a DNA-bridging protein. Nucleic Acids Res, 2008, 36: 2123-35
- [18] Albanna AS, Bachmann K, White D, et al. Serum lipids as biomarkers for therapeutic monitoring of latent tuberculosis infection. Eur Respir J, 2013, 42: 547-50
- [19] Winardhi RS, Fu W, Castang S, et al. Higher order oligomerization is required for H-NS family member MvaT to form gene-silencing nucleoprotein filament. Nucleic Acids Res, 2012, 40: 8942-52
- [20] Liu Y, Chen H, Kenney LJ, et al. A divalent switch drives H-NS/DNA-binding conformations between stiffening and bridging modes. Genes Dev, 2010, 24: 339-44
- [21] Lim CJ, Lee SY, Kenney LJ, et al. Nucleoprotein filament formation is the structural basis for bacterial protein H-NS gene silencing. Sci Rep, 2012, 2: 509
- [22] Walthers D, Li Y, Liu Y, et al. *Salmonella enterica* response regulator SsrB relieves H-NS silencing by displacing H-NS bound in polymerization mode and directly activates transcription. J Biol Chem, 2011, 286: 1895-902
- [23] Rimsky S. Structure of the histone-like protein H-NS and its role in regulation and genome superstructure. Curr Opin Microbiol, 2004, 7: 109-14
- [24] Colangeli R, Haq A, Arcus VL, et al. The multifunctional histone-like protein Lsr2 protects mycobacteria against reactive oxygen intermediates. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 4414-8
- [25] Dame RT, Luijsterburg MS, Krin E, et al. DNA bridging: a property shared among H-NS-like proteins. J Bacteriol, 2005, 187: 1845-8
- [26] Liu J, Gordon BRG. Targeting the global regulator Lsr2 as a novel approach for anti-tuberculosis drug development. Expert Rev Anti Infect Ther, 2012, 10: 1049-53
- [27] Chen JM, German GJ, Alexander DC, et al. Roles of Lsr2 in colony morphology and biofilm formation of *Mycobacterium smegmatis*. J Bacteriol, 2006, 188: 633-41
- [28] Kocincova D, Singh AK, Beretti JL, et al. Spontaneous transposition of IS1096 or ISMsm3 leads to glycopeptidolipid overproduction and affects surface properties in *Mycobacterium smegmatis*. Tuberculosis (Edinb), 2008, 88: 390-8
- [29] Abdallah AM, Gey van Pittius NC, Champion PA, et al. Type VII secretion--mycobacteria show the way. Nat Rev Microbiol, 2007, 5: 883-91
- [30] Abdallah AM, Verboom T, Hannes F, et al. A specific secretion system mediates PPE41 transport in pathogenic mycobacteria. Mol Microbiol, 2006, 62: 667-79
- [31] Sampson SL. Mycobacterial PE/PPE proteins at the host-pathogen interface. Clin Dev Immunol, 2011, 2011: 497203
- [32] Sela S, Thole JE, Ottenhoff TH, et al. Identification of *Mycobacterium leprae* antigens from a cosmid library: characterization of a 15-kilodalton antigen that is recognized by both the humoral and cellular immune systems in leprosy patients. Infect Immun, 1991, 59: 4117-24
- [33] Singh S, Narayanan NP, Jenner PJ, et al. Sera of leprosy patients with type 2 reactions recognize selective sequences in *Mycobacterium leprae* recombinant LSR protein. Infect Immun, 1994, 62: 86-90
- [34] Chaduvula M, Murtaza A, Misra N, et al. Lsr2 peptides of *Mycobacterium leprae* show hierarchical responses in lymphoproliferative assays, with selective recognition by patients with anergic lepromatous leprosy. Infect Immun, 2012, 80: 742-52
- [35] Betts JC, Lukey PT, Robb LC, et al. Evaluation of a nutrient starvation model of *Mycobacterium tuberculosis*

- persistence by gene and protein expression profiling. *Mol Microbiol*, 2002, 43: 717-31
- [36] Rustad TR, Harrell MI, Liao R, et al. The enduring hypoxic response of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One*, 2008, 3: e1502
- [37] Arora K, Whiteford DC, Lau-Bonilla D, et al. Inactivation of *lsr2* results in a hypermotile phenotype in *Mycobacterium smegmatis*. *J Bacteriol*, 2008, 190: 4291-300
- [38] Colangeli R, Helb D, Vilcheze C, et al. Transcriptional regulation of multi-drug tolerance and antibiotic-induced responses by the histone-like protein Lsr2 in *M. tuberculosis*. *PLoS Pathog*, 2007, 3: e87
- [39] Park KT, Dahl JL, Bannantine JP, et al. Demonstration of allelic exchange in the slow-growing bacterium *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis, and generation of mutants with deletions at the *pknG*, *relA*, and *lsr2* loci. *Appl Environ Microbiol*, 2008, 74: 1687-95
- [40] Bartek IL, Woolhiser LK, Baughn AD, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Lsr2 is a global transcriptional regulator required for adaptation to changing oxygen levels and virulence. *MBio*, 2014, 5: e01106-14
- [41] Summers EL, Meindl K, Uson I, et al. The structure of the oligomerization domain of Lsr2 from *Mycobacterium tuberculosis* reveals a mechanism for chromosome organization and protection. *PLoS One*, 2012, 7: e38542
- [42] Kurthkoti K, Tare P, Paitchowdhury R, et al. The mycobacterial iron-dependent regulator IdeR induces ferritin (bfrB) by alleviating Lsr2 repression. *Mol Microbiol*, 2015, 98: 864-77