

细菌 sRNA 对环境胁迫的响应机制

刘福芮¹ 钟志军¹ 周紫晓¹ 彭广能^{1*} 杨平² 王亚萍² 廖莉²

(1. 四川农业大学 动物医学院 四川 成都 611130)

(2. 四川省雅安市名山区农业局 四川 雅安 625100)

摘要: 细菌小 RNA (small RNAs, sRNAs) 是一类长度大约在 40–400 个核酸之间, 不编码蛋白质的 RNA, 在细菌适应环境方面起重要的调节作用。当环境中温度、营养、外膜蛋白、pH、铁等条件改变时, sRNA 常常通过连接双组分信号转导系统和调节蛋白, 来传递压力信号并调节应激响应, 其作用方式一般是通过碱基互补配对的方式与靶 mRNA 结合, 从而调控靶 mRNA 的翻译和稳定性; 或直接与靶标蛋白质结合, 调节靶标蛋白质的生物活性。本文总结了细菌在多种环境压力下, sRNA 的调控响应机制。

关键词: 细菌, sRNAs, 环境胁迫, 响应机制

The mechanism of small RNAs response to environmental stresses in bacteria

LIU Fu-Rui¹ ZHONG Zhi-Jun¹ ZHOU Zi-Yao¹ PENG Guang-Neng^{1*} YANG Ping²
WANG Ya-Ping² LIAO Li²

(1. College of Veterinary Medicine, Sichuan Agriculture University, Chengdu, Sichuan 611130, China)

(2. Mingshan District Agricultural Bureau, Ya'an, Sichuan 625100, China)

Abstract: Small RNAs in bacteria is a kind of 40–400 nt non-coding RNAs which play an important role in regulation while the environmental conditions (such as temperature, nutrition, outer membrane protein, pH and iron) change. Small RNAs generally transport environmental stress signals and stress responses through the two component signal system and regulatory proteins, and play functions via antisense base pairing with target mRNAs to regulate translation and degradation of target mRNA, or via directly binding proteins and then modulating their activities. This paper reviewed the regulation roles and the response mechanism of sRNAs in bacteria in different stress.

Keywords: Bacteria, Small RNAs, Environment stress, Response mechanism

基金项目: 四川省科技厅科技支撑项目(No. 2011NZ0060); 国家自然科学基金项目(No. 31272620); 农业部公益性行业项目(No. 201303042)

*通讯作者: ✉: pgn.sicau@163.com

收稿日期: 2014-12-02; 接受日期: 2015-03-17; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2015-03-24

在自然环境中, 细菌常常暴露在恶劣的环境下, 给细菌的生存和繁殖带来巨大的挑战和压力。为了适应环境的各种变化, 细菌自身进化出了一系列精密的机制来感受环境变化, 并通过调整基因表达和蛋白质活性来适应这些变化。非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 就是其中一个非常重要的调节机制。研究发现, 许多较为复杂的反应机制, 例如基因沉默、基因转录、DNA 标记、DNA 去甲基化、RNA 干扰等, 都与非编码 RNA 的功能有关^[1]。我们实验室发现大熊猫肠道中部分芽孢杆菌具有良好的益生作用^[2-3]。然而, 肠道环境对于细菌来说却是十分严酷的, 大多数肠道中的细菌转录活性均被抑制^[4]。在进一步对大熊猫源芽孢杆菌在模拟肠道环境下的转录水平研究中发现, 他们适应高纤维压力的能力与非编码 RNA 的调控有着紧密联系^[5]。

一般来说, RNA 可分为两个类别: 可以翻译成蛋白质的 RNA (如 tRNA, mRNA) 和各种虽然未翻译成蛋白质, 但参与细胞调节, 具有丰富生物学功能的 RNA, 即非编码 RNA。它们包含高密度的终止密码子, 但不包含大的开放阅读框 (Open reading frames, ORF), 因而这些调控 RNA 也常常被称为小 RNA (small RNAs, sRNAs)。

1 细菌 sRNA 的概念及特征

1.1 细菌 sRNA 的概念

细菌 sRNA 是一类长度大约在 40-400 个核苷酸, 在细胞中被转录但是不编码蛋白质的一类非编码 RNA 分子。随着现代生物信息学手段和技术的发展, 现已发现了超过 150 多种细菌 sRNA^[6-7], 其中大肠杆菌中已经通过实验证实的 sRNA 就有约八十种^[8]。在其他细菌中也发现一些 sRNA, 如枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*)^[9]、霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*)^[10]、布鲁氏菌 (*Brucella abortus*)^[11]、嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)^[12]、单核细胞增多性李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*)^[13]、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)^[14]、鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*)^[15]、假结核耶尔森氏菌

(*Yersinia pseudotuberculosis*)^[16]等。

1.2 细菌 sRNA 的类型

基于基因组位置不同, sRNA 可以被分为顺式编码 sRNA (*cis*-encoded sRNA) 和反式编码 sRNA (*trans*-encoded sRNA)。顺式编码 sRNA 存在于蛋白质编码基因的内部, 主要通过与其 DNA 互补的靶 mRNA 进行严格的匹配结合, 对其进行表达抑制或基因沉默。反式编码 sRNA 存在于蛋白质编码基因的间隙, 由于它们的靶 mRNA 位于远端, 因此只有部分互补^[17], 且它们之间的碱基配对往往不严格, 细菌中以这类反式编码 sRNA 为主。

基于发挥生物学功能形式不同, 细菌 sRNA 可分为 3 种类型: (1) 功能 sRNA, 目前发现该类型的 sRNA 主要包括具有酶催化活性的 sRNA^[18] 和转移信使 tmRNA (Transfer-messenger RNA)^[19]; (2) 蛋白质结合 sRNA, 如 RNA CsrB 和 CsrC 能够特异性地与 CsrA 蛋白结合, 调控 CsrA 蛋白的活性; (3) 调控 sRNA, 这类细菌 sRNA 与靶 mRNA 配对结合, 通过影响其翻译效率和稳定性来发挥作用。目前发现的细菌 sRNA 绝大多数都属于第 3 类型。

2 细菌 sRNA 的作用机制

细菌 sRNA 以反式编码 sRNA 为主, 它们的主要作用方式是通过不严格的碱基互补配对与靶 mRNA 结合, 抑制或促进靶 mRNA 的翻译, 加速或减缓靶 mRNA 的降解, 并且这一类调控 sRNA 大部分都依赖于与 RNA 伴侣 Hfq 蛋白的结合而发挥作用。Hfq 是最早在大肠杆菌中发现的一种大小为 102 个氨基酸的 RNA 结合蛋白, 是 RNA 噬菌体 Q β (RNA phage Q β) 在大肠杆菌中复制的宿主因素^[20]。Hfq 优先与细菌 sRNA 单链上位于转录终止子上游富含 AU 的部位紧密结合^[21], 不仅促进了 sRNA 的稳定性, 还对 sRNA 具有保护作用。同时 Hfq 还与 sRNA 的靶 mRNA 的 5' 端靠近核糖体结合位点 (Ribosome bind site, RBS) 和起始密码子的位置结合, 增加 sRNA 和靶 mRNA 之间双重构造的比例, 抑制了靶 mRNA 的翻译起始。随后参与靶 mRNA

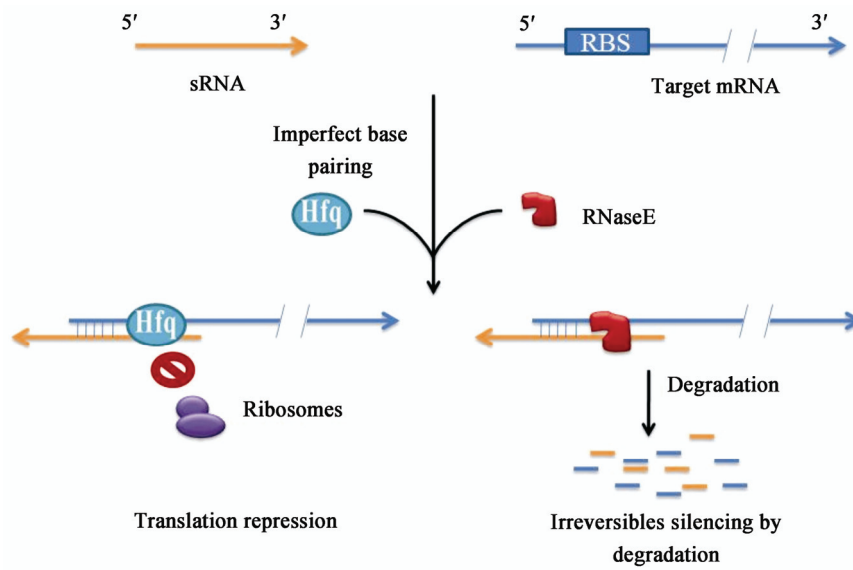


图 1 反式编码 sRNA 与靶 mRNA 碱基配对结合，抑制靶 mRNA 翻译，加速靶 mRNA 降解

Figure 1 A class of *trans*-encoded sRNAs imperfectly base-pair with target mRNAs in order to repress translation and speed up the degradation

降解的核酸酶 E (RNase E) 特异性地作用于富含 AU 的单链 RNA，降解靶 mRNA 的同时也降解与之结合的 sRNA^[22-23](图 1)。还有些细菌 sRNA 结合在靶 mRNA 的 3'端，起到稳定靶 mRNA 的作用。

这一类调控 sRNA 中，还有些可以结合在靶

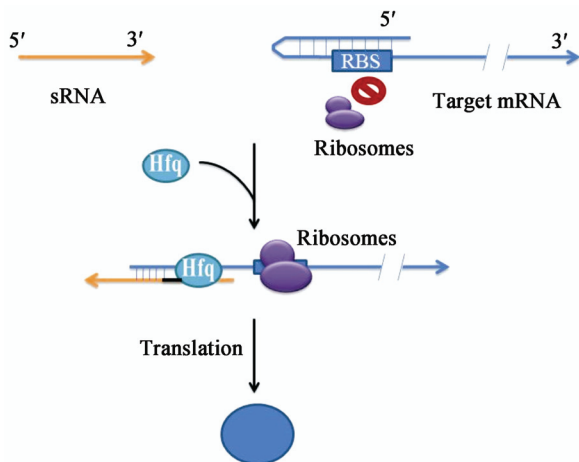


图 2 反式编码 sRNA 结合在靶 mRNA 的茎环结构上，使茎环结构打开，促进靶 mRNA 翻译

Figure 2 A class of *trans*-encoded sRNAs bind to the stem structure on target mRNAs, relieve the occlusion of the RBS, and allow translation initiation

mRNA 的茎环结构上，使茎环结构打开，从而促进靶 mRNA 翻译^[24](图 2)。这些对靶 mRNA 的上调作用为原核生物所特有，在真核生物中尚未发现。

细菌中另外还有一类蛋白质结合反式编码 sRNA，他们不是通过与靶 mRNA 的碱基配对发挥作用，而是通过直接与靶蛋白结合来调节靶蛋白的生物活性^[25](图 3)。

除此之外，例如 MtlS、SymR、GadY 等顺势编码 sRNA，可以直接与靶 mRNA 进行严格的碱基配

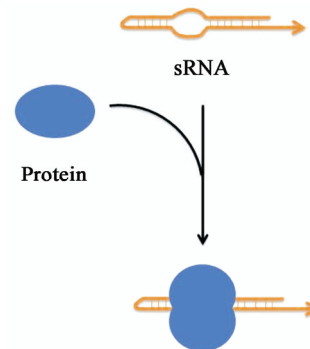


图 3 反式编码 sRNA 与靶蛋白结合调节靶蛋白活性

Figure 3 A class of *trans*-encoded sRNAs act by binding to the target protein to regulate their activities

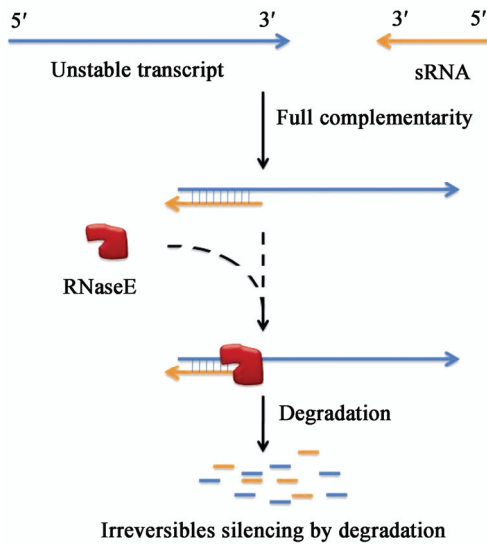


图4 顺式编码 sRNA 与靶 mRNA 严格碱基配对后被核酸酶 E 降解

Figure 4 A class of *cis*-encoded sRNAs share perfect complementarity with the target, and both of them are degraded by an RNaseE

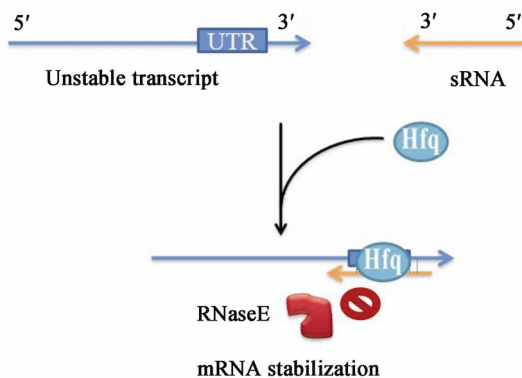


图5 顺式编码 sRNA 与靶 mRNA 形成 RNA 双链结构, 靶 mRNA 不被核酸酶 E 降解

Figure 5 A class of *cis*-encoded sRNAs form duplex structure with mRNA, increase the stability of mRNA, and protect them from degradation

对, 这种结合通常引导一个负调控, 比如 RNA 降解、抑制翻译或转录终止, 从而抑制(图 4)或者激活(图 5)蛋白质的表达。

3 sRNA 对环境胁迫的响应机制

在细菌的温度、营养、外膜蛋白、氧化应激、

pH、铁等环境变化时, sRNA 均起到了重要的调节作用。大部分 sRNA 通过连接双组分信号转导系统和调节蛋白, 具有传递环境胁迫信号和调节应激响应的作用。

3.1 细菌 sRNA 对温度压力的响应

通常细菌依靠信号转导系统的反馈回路对温度波动产生反应, 但这种响应方式通常有一个迟滞期。相反, 基于 RNA 的温度波动反馈机制可通过调控 RNA 的结构改变, 使 RNA 温度感应计外露, 使反应更为迅速^[26]。

在大肠杆菌中有一种 RNA 温度感应器 DsrA, 它是一种反式编码 sRNA。低温时, DsrA 可以大量表达, 诱导 *RpoS* 基因调控细菌 RNA 聚合酶的 σ 因子^[27]。在大肠杆菌中, DsrA 主要有两种形式, 一种是全长转录形式(Full-length transcript, F form), 一种是被截短的转录形式(Truncated transcript, T form), 这两种形式的比例会随着温度的变化而存在差异。当温度较低时, DsrA 以 F 形式为主^[28]。DsrA 的 F 形式的 5'端区域可以借助 Hfq 蛋白与 *RpoS* mRNA 的前导序列碱基配对, 导致 5'端的非编码区结构改变, 激活 mRNA 的翻译, 促进 σ 因子的表达(图 2)。

3.2 细菌 sRNA 对铁离子压力的响应

铁离子是细胞生长代谢、氧气运输、电子传递等生命活动不可缺少的重要物质。然而, 细胞内过高的铁离子水平则会导致活性氧(Reactive oxygen species, ROS)形成而对细胞产生危害。

Fur 蛋白(Ferric uptake regulator)是铁平衡调节的传感器及调节器, RyhB 是环境中铁离子浓度下降时受 Fur 蛋白调控表达的一种 sRNA。在正常铁环境下, Fur 蛋白与 Fe^{2+} 结合形成 Fur- Fe^{2+} 复合体, 抑制 *RyhB* 基因转录表达。当铁浓度下降时, Fur- Fe^{2+} 复合体失去铁而构象改变, 不能阻遏 *RyhB* 基因转录, 于是 *RyhB* 得以表达。*RyhB* 可以促进 6 种铁结合蛋白 mRNA 被核酸酶 E 降解, 包括编码琥珀酸脱氢酶的 *sdhCDAB*、编码顺乌头酸酶的 *acnA*、编

码延胡索酸酶的 *fumA*、编码铁蛋白的 *bfr* 和 *ftnA*，以及编码超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)的 *sodB* 等^[29]，抑制其表达，降低细菌对铁的需求量。

3.3 细菌 sRNA 对 pH 压力的响应

肠道细菌能否在胃中强酸性环境下生存，对于其是否能够在肠道定殖十分关键。在一些革兰氏阳性和阴性细菌中，谷氨酸基耐酸系统(GAD)在高 H^+ 浓度环境下保护细胞起到关键作用^[30]。在大肠杆菌中，酸应力主要受 GadY 调控，它也是 Hfq 依赖性 sRNA。GadY 最初被报道可以与 *gadX* 的 3'-UTR 区结合，形成 RNA 双链结构，保护 mRNA 不被核酶 E 降解^[31](图 5)。随后 GadY 被报道可在 pH 较低时，调节 *GadY* 操纵子，导致转录调节蛋白 GadX 的积累，并对 mRNA 的稳定和下游耐酸性基因的表达起到正调控作用^[32]。

原核生物可利用多种方法来提高细胞内的 pH 值，包括由氨基酸脱氨酶和糖发酵等途径增加酸的生产^[33]。其中，*Alx*mRNA 的 5'-UTR 已经被报道可作为对 pH 值敏感的 RNA 元件，激活细菌在碱性条件下生产的 Alx 蛋白质(推定的转运蛋白)。在极端碱性条件下，RNA 聚合酶与 PRE 区域短暂结合，暂停信号可促使上游的 *Alx*mRNA 的替代结构合成^[34]。

最近也有研究发现，RyhB 的同系物 RyhB-1 和 RyhB-2 对鼠伤寒沙门氏菌的耐酸性也起积极作用^[15]。

3.4 细菌 sRNA 对外膜蛋白的响应

革兰氏阴性细菌的外膜(Outer membrane, OM)，由肽聚糖层和内层膜形成。研究已经证实，外膜是由 Hfq 依赖性反式编码调控 sRNA, MicA 所调控的^[35](图 1)。MicA 是一个 17 个碱基长度的 sRNA，存在于 *ompA*mRNA 的 5'-UTR 中。OM 可以防止许多有毒分子进入细胞，并确保细菌生存在恶劣的环境中。孔蛋白起到帮助穿过 OM 营养物质的吸收和废物排泄的作用。此外，外膜蛋白也可作为酶黏附细菌表面蛋白，赋予细菌毒力^[36]。

3.5 细菌 sRNA 对氧化应激的响应

OxyR 和 SoxR 是主要的研究较为透彻的两种调节细菌对氧化应激适应性反应的信号转导蛋白，现也发现大肠杆菌中的另一种 sRNA, OxyS，可在过氧化氢(H_2O_2)的诱导下进行转录。OxyS sRNA 可以在 Hfq 蛋白的辅助下，抑制编码转录激活剂的 *fhlA* 基因和编码 RNA 聚合酶 σS 亚基的 *ropS* 基因的转录起始^[37](图 1)，并且 σS 被证实会阻碍细菌中氧化应激反应^[38]。

最近的研究发现，鼠伤寒沙门氏菌中的 RyhB-1 和 RyhB-2 在氧化应激反应中也扮演着重要的角色^[39]。

3.6 细菌 sRNA 对代谢/营养压力的响应

微生物经常会处于营养匮乏的环境，6-磷酸葡萄糖(Glucose-6-phosphate, G6P)的堆积以及不可代谢的葡萄糖类似物的出现，均会导致细菌生长停滞，甚至死亡^[40]。在大肠杆菌中，葡萄糖和 α -甲基葡萄糖苷(α -Methyl-glucoside, α MG)被磷酸转移酶系统(Phosphotransferase system, PTS)转运到细胞中的同时，也被氧化磷酸化。PtsG 转运蛋白是 PTS 的主要葡萄糖转运蛋白之一，在磷酸葡萄糖缺乏时，一个与 Hfq 相关的非编码 RNA (SgrS)下调 *PtsG* 基因转录后水平，防止新的 PtsG 蛋白和 G6P 或 α MG 合成^[41-44]。这个过程实现依赖于 SgrS 与 *PtsG* mRNA 特定的碱基配对，抑制 *PtsG* mRNA 的翻译，随后被核酶 E 降解(图 1)。

CsrA 基因是碳储存系统(Carbon storage regulatory, CSR)中最重要的基因，CsrA 蛋白能促进糖酵解的同时抑制糖异生途径。研究表明，在碳源缺乏的情况下，*CsrA* 基因会明显下调^[45]。*CsrA* 活性是间接通过一个双组分体系(*BarA/UvrY*)所介导的，其中 BarA 是传感器蛋白而 UvrY 是同源响应调节蛋白。UvrY 蛋白可以激活两个 sRNA，即 CsrB 和 CsrC，这 2 个 sRNA 分子作为 CsrA 蛋白的拮抗物，与 CsrA 蛋白质结合，从而减少 CsrA 与目标 mRNA 结合的机会，以此来降低 CsrA 的活性^[46](图 3)。

RsaE 是另一个主要调节碳源通路的 sRNA, 在金黄色葡萄球菌及芽孢杆菌中被发现, 其结构为两个茎环, 中间被一段长度为 17 nt 的单链区域分隔开。基于 RNA-RNA 相互作用的研究发现, 由于 RsaE 的特殊结构, 它可以防止同一个操纵子操纵的两个靶 mRNA 形成核糖体起始复合物^[47]。RsaE 也可以通过下调 TCA 循环和嘌呤生物合成的关键酶来发挥其调控作用, 对金黄色葡萄球菌适应营养剥夺条件起到重要作用^[48]。

4 小结与展望

基于目前对 sRNA 的研究, 学者们已经提出了大量关于 sRNA 如何被细菌利用以调控细菌适应各种环境压力的观点。比如小 RNA 温度感应器、顺/反式编码 sRNA 及其他的一些调控 sRNA, 通过在交替构象之间切换、与靶 mRNA 碱基配对调节 mRNA 转录活性和稳定性、选择性的降解异形核酸、与调控蛋白结合并控制蛋白活性等方式, 来调控环境胁迫下的响应。我们也通过实验发现 sRNA 在细菌对高纤维环境压力的适应中起到了非常重要的调节作用^[5], 帮助我们解释大熊猫消化系统中不含纤维素酶却能消化高纤维食物的原理。

值得一提的是, sRNA 在调节压力响应中较蛋白转录调控因子有着显著的优势。细菌 sRNA 较小, 通常不需要翻译成蛋白质或多肽, 因此其合成和周转所需要的能量和时间就更少。此外, 许多 sRNA 在转录后水平起作用, 确保了对环境压力信号的迅速反应。现阶段对大肠杆菌中的 sRNA 调控机制研究较为广泛和透彻, 对其他细菌, 如肠道益生菌枯草芽孢杆菌 sRNA 的广泛研究, 将扩展 sRNA 多样性, 为细菌调控提供了一个新的补充调控层面, 即目标基因如何被调控。

总的来说, 随着现代高通量技术的发展和生物信息学的进步, 越来越多的参与细菌环境胁迫下调控的 sRNA 将浮出水面。未来的主要挑战在于如何更好地了解细菌中 sRNA 具体的生物合成和作用机制以及它与生物起源、致病机理的联系。以上相关

发现将为 sRNA 作为提高有益菌抗逆性的靶点提供参考依据, 同时也为全新的诊断标记及药物靶点提供重要的参考依据。

参考文献

- [1] Costa FF. Non-coding RNAs: new players in eukaryotic biology[J]. *Gene*, 2005, 357(2): 83-94
- [2] Zhou XX, He TM, Peng GN, et al. Isolation, indentification and resistance analysis of 7 bacillus strains from the intestinal tract of Giant Panda[J]. *Veterinary Science in China*, 2013, 43(11): 115-1121 (in Chinese)
周潇潇, 何廷美, 彭广能, 等. 大熊猫肠道芽孢杆菌的分离鉴定及其抗逆性研究[J]. *中国兽医科学*, 2013, 43(11): 1115-1121
- [3] Zhou Z, Zhou X, Zhong Z, et al. Investigation of antibacterial activity of *Bacillus* spp. isolated from the feces of Giant Panda and characterization of their antimicrobial gene distributions[J]. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2014, 30(12): 3129-3136
- [4] Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111(22): E2329-E2338
- [5] Zhou Z, Zhou X, Li J, et al. Transcriptional regulation and adaptation to a high-fiber environment in *Bacillus subtilis* HH2 isolated from feces of the Giant Panda[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0116935
- [6] Abu-Qatouseh LF, Chinni SV, Seggewiß J, et al. Identification of differentially expressed small non-protein-coding RNAs in *Staphylococcus aureus* displaying both the normal and the small-colony variant phenotype[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2010, 88(6): 565-575
- [7] Raabe CA, Hoe CH, Randau G, et al. The rocks and shallows of deep RNA sequencing: Examples in the *Vibrio cholerae* RNome[J]. *RNA*, 2011, 17(7): 1357-1366
- [8] Waters LS, Storz G. Regulatory RNAs in bacteria[J]. *Cell*, 2009, 136(4): 615-628
- [9] Condon C, Bechhofer DH. Regulated RNA stability in the Gram positives[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2011, 14(2): 148-154
- [10] Vincent HA, Henderson CA, Ragan TJ, et al. Characterization of *Vibrio cholerae* Hfq provides novel insights into the role of the Hfq C-terminal region[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2012, 420(1): 56-69
- [11] Caswell CC, Gaines JM, Roop RM. The RNA chaperone Hfq independently coordinates expression of the VirB type IV secretion system and the LuxR-type regulator BabR in *Brucella abortus* 2308[J]. *Journal of Bacteriology*, 2012, 194(1): 3-14
- [12] Tiaden A, Spirig T, Weber SS, et al. The *Legionella pneumophila* response regulator LqsR promotes host cell interactions as an element of the virulence regulatory network controlled by RpoS and LetA[J]. *Cellular Microbiology*, 2007, 9(12): 2903-2920
- [13] Mraheil MA, Billion A, Mohamed W, et al. The intracellular sRNA transcriptome of *Listeria monocytogenes* during growth in macrophages[J]. *Nucleic Acids Research*, 2011, 39(10): 4235-4248
- [14] Morris ER, Hall G, Li C, et al. Structural rearrangement in an RsmA/CsrA ortholog of *Pseudomonas aeruginosa* creates a dimeric RNA-binding protein, RsmN[J]. *Structure*, 2013, 21(9): 1659-1671
- [15] Kim JN, Kwon YM. Genetic and phenotypic characterization of the RyhB regulon in *Salmonella Typhimurium*[J]. *Microbiological Research*, 2013, 168(1): 41-49

- [16] Lu P, Zhang Y, Hu Y, et al. A *cis*-encoded sRNA controls the expression of *JabH2* in *Yersinia*[J]. FEBS Letters, 2014, 588(10): 1961-1966
- [17] Richards GR, Vanderpool CK. Molecular call and response: the physiology of bacterial small RNAs[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms, 2011, 1809(10): 525-531
- [18] Hao Y, Xu L, Shi H. Theoretical analysis of catalytic-sRNA-mediated gene silencing[J]. Journal of Molecular Biology, 2011, 406(1): 195-204
- [19] Mikulík K, Palečková P, Felsberg J, et al. SsrA genes of streptomycetes and association of proteins to the tmRNA during development and cellular differentiation[J]. Proteomics, 2008, 8(7): 1429-1441
- [20] Franze de Fernandez M, Eoyang L, August J. Factor fraction required for the synthesis of bacteriophage Qbeta-RNA[J]. Nature, 1968, 219(5154): 588-590
- [21] Faner M, Feig A. Identifying and characterizing Hfq-RNA interactions[J]. Methods, 2013, 63(2):144-159
- [22] Mackie GA. RNase E: at the interface of bacterial RNA processing and decay[J]. Nature Reviews Microbiology, 2012, 11(1): 45-57
- [23] Saramago M, Bárria C, dos Santos RF, et al. The role of RNases in the regulation of small RNAs[J]. Current Opinion in Microbiology, 2014, 18(4): 105-115
- [24] Repoila F, Majdalani N, Gottesman S. Small non-coding RNAs, co-ordinators of adaptation processes in *Escherichia coli*: the RpoSparadigm[J]. Molecular Microbiology, 2003, 48(4): 855-861
- [25] Majdalani N, Vanderpool CK, Gottesman S. Bacterial small RNA regulators[J]. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology, 2005, 40(2): 93-113
- [26] Hoe CH, Raabe CA, Rozhddestvensky TS, et al. Bacterial sRNAs: regulation in stress[J]. International Journal of Medical Microbiology, 2013, 303(5): 217-229
- [27] Dudin O, Lacour S, Geiselmann J. Expression dynamics of RpoS/Crl-dependent genes in *Escherichia coli*[J]. Research in Microbiology, 2013, 164(8): 838-847
- [28] Cayrol B, Hwang W, Busi F, et al. Tracking bacterial riboregulation by DsrA noncoding RNA[J]. Biophysical Journal, 2012, 102(3): 646a
- [29] Massé E, Gottesman S. A small RNA regulates the expression of genes involved in iron metabolism in *Escherichia coli*[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2002, 99(7): 4620-4625
- [30] Bearson S, Bearson B, Foster JW. Acid stress responses in enterobacteria[J]. FEMS Microbiology Letters, 1997, 147(2): 173-180
- [31] Opdyke JA, Kang JG, Storz G. GadY, a small-RNA regulator of acid response genes in *Escherichia coli*[J]. Journal of Bacteriology, 2004, 186(20): 6698-6705
- [32] Opdyke JA, Fozo EM, Hemm MR, et al. RNase III participates in GadY-dependent cleavage of the *gadX-gadW*mRNA[J]. Journal of Molecular Biology, 2011, 406(1): 29-43
- [33] Padan E, Bibi E, Ito M, et al. Alkaline pH homeostasis in bacteria: new insights[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 2005, 1717(2): 67-88
- [34] Nechooshtan G, Elgrably-Weiss M, Sheaffer A, et al. A pH-responsive riboregulator[J]. Genes & Development, 2009, 23(22): 2650-2662
- [35] Vogel J, Pappenfort K. Small non-coding RNAs and the bacterial outer membrane[J]. Current Opinion in Microbiology, 2006, 9(6): 605-611
- [36] Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2003, 67(4): 593-656
- [37] Updegrove TB, Wartell RM. The influence of *Escherichia coli* Hfq mutations on RNA binding and sRNA• mRNA duplex formation in *rpoS* ribo regulation[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms, 2011, 1809(10): 532-540
- [38] Barth E, Gora KV, Gebendorfer KM, et al. Interplay of cellular cAMP levels, σ S activity and oxidative stress resistance in *Escherichia coli*[J]. Microbiology, 2009, 155(5): 1680-1689
- [39] Calderón IL, Morales EH, Collao B, et al. Role of *Salmonella* Typhimurium small RNAs RyhB-1 and RyhB-2 in the oxidative stress response[J]. Research in Microbiology, 2014, 165(1): 30-40
- [40] Polakof S, Mommsen TP, Soengas JL. Glucosensing and glucose homeostasis: from fish to mammals[J]. Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology, 2011, 160(4): 123-149
- [41] Kawamoto H, Koide Y, Morita T, et al. Base-pairing requirement for RNA silencing by a bacterial small RNA and acceleration of duplex formation by Hfq[J]. Molecular Microbiology, 2006, 61(4): 1013-1022
- [42] Vanderpool CK, Gottesman S. Involvement of a novel transcriptional activator and small RNA in post-transcriptional regulation of the glucose phosphoenolpyruvate phosphotransferase system[J]. Molecular Microbiology, 2004, 54(4): 1076-1089
- [43] Pappenfort K, Sun Y, Miyakoshi M, et al. Regulation of glucose homeostasis by small RNA mediated activation of sugar phosphatase mRNA[J]. Cell, 2013, 153(2): 426
- [44] Vogel J, Luisi BF. Hfq and its constellation of RNA[J]. Nature Reviews Microbiology, 2011, 9(8): 578-589
- [45] Wang X, Dubey AK, Suzuki K, et al. CsrA post-transcriptionally represses *pgaABCD*, responsible for synthesis of a biofilm polysaccharide adhesin of *Escherichia coli*[J]. Molecular Microbiology, 2005, 56(6): 1648-1663
- [46] Pernestig AK, Georgellis D, Romeo T, et al. The *Escherichia coli* BarA-UvrY two-component system is needed for efficient switching between glycolytic and gluconeogenic carbon sources[J]. Journal of Bacteriology, 2003, 185(3): 843-853
- [47] Lioliou E, Sharma CM, Altuvia Y, et al. *In vivo* mapping of RNA-RNA interactions in *Staphylococcus aureus* using the endoribonuclease III[J]. Methods, 2013, 63(2): 135-143
- [48] Bohn C, Rigoulay C, Chabelskaya S, et al. Experimental discovery of small RNAs in *Staphylococcus aureus* reveals a riboregulator of central metabolism[J]. Nucleic Acids Research, 2010, 38(19): 6620-6636