

- tion with a novel avian influenza A (H5N6) virus[J]. N Engl J Med, 2015, 373(5):487-489.
- [8] WU Y, BI Y, VAVRICKA C J, et al. Characterization of two distinct neuraminidases from avian-origin human-infecting H7N9 influenza viruses [J]. Cell Res, 2013, 23(12):1347-1355.
- [9] 阮冰. 我国新发传染病的流行现况[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(2):81-84.
- [10] SHU Y, WANG D. More on probable hospital cluster of H7N9 influenza infection[J]. N Engl J Med, 2016, 375(10):e23.
- [11] 李鹏媛, 原丽红, 陆家海, 应对新发传染病, One Health 策略势在必行[J]. 传染病信息, 2018, 31(1):11-14.
- [12] VAN-DEN-BRAND J M, SMITS S L, HAAGMANS B L. Pathogenesis of Middle East respiratory syndrome coronavirus[J]. J Pathol, 2015, 235(2):175-184.
- [13] WANG Y. The H7N9 influenza virus in China-changes since SARS[J]. N Engl J Med, 2013, 368(25):2348-2349.
- [14] CLARK M H A, WARIMWE G M, DI NARDO A, et al. Systematic literature review of Rift Valley fever virus seroprevalence in livestock, wildlife and humans in Africa from 1968 to 2016[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2018, 12(7):e0006627.
- [15] 李小波, 黄吉城. 当前传入我国风险较大的几种新发传染病[J]. 中国人兽共患病学报, 2018, 34(2):182-187.
- [16] Luminex. Targeted and syndromic molecular diagnostics testing[EB/OL]. [2018-04-25]. <http://www.luminex-corp.com/clinical/infectious-disease>.
- [17] World Health Organization. WHO-HIV-2016. 24-eng [R]. Geneva: WHO, 2017.
- [18] BRADLEY T, POLLARA J, SANTRA S, et al. Pentavalent HIV-1 vaccine protects against simian-human immune-deficiency virus challenge[J]. Nat Commun, 2017, 8:15711.
- [19] WHO Collaborating Centre for Modelling. Evolution and control of emerging infections diseases[R/OL]. [2019-06-17]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>.
- [20] World Health Organization. Ebola virus disease[R/OL]. [2019-06-17]. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>.
- [21] 李凡, 徐志凯. 医学微生物学(第八版)[J]. 北京: 人民卫生出版社, 2013:3.
- [22] BRASIL P, PEREIRA J P, MOREIRA M E, et al. Zika virus infection in pregnant women in Riode Janeiro[J]. N Engl J Med, 2016, 375(24):2321-2334.
- [23] CAO-LORMEAU V M, BLAKE A, MONS S, et al. Guillain-Barre syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia; a case-control study[J]. Lancet, 2016, 387(10027):1531-1539.
- [24] JOHANSSON M A, MIER-Y-TERAN-ROMERO L, REEFHUIS J, et al. Zika and the risk of microcephaly [J]. N Engl J Med, 2016, 375(1):1-4.
- [25] ALBANESE M, TAGAWA T, BOUVET M, et al. Epstein-Barr virus microRNAs reduce immune surveillance by virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(42):6467-6475.
- [26] HOOYKAAS M, VAN G M, SOPPE J A, et al. EBV microRNA BART16 suppresses type I IFN signaling[J]. J Immunol, 2017, 198(10):4062-4073.
- [27] LI R, GAO Z C. Lophomonas blattarum infection or just the movement of ciliated epithelial cells[J]. Chi Med J, 2017, 130(1):118.

(收稿日期:2019-06-08 修回日期:2019-10-25)

• 综 述 •

## 铜绿假单胞菌相关 sRNA 研究进展<sup>\*</sup>

李虹霖<sup>1</sup>综述, 陈 茶<sup>2△</sup>审校

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东广州 510006; 2. 广州中医药大学第二附属医院检验医学部, 广东广州 510006)

**摘 要:** 调控小 RNA(sRNA)是细菌基因组中的非编码 RNA,其通过与靶信使 RNA(mRNA)碱基互补配对而调控 mRNA 的翻译,或与蛋白质结合而影响蛋白质构象和功能,前一种方式大都依赖于 Hfq。sRNA 通过感应外界环境、条件变化,调控细菌的多种生理功能,包括碳代谢、铁稳态、生物膜、毒力以及群体感应等。本文从细菌特别是铜绿假单胞菌相关 sRNA 的概念、分类、作用机制及生物学功能等方面进行阐述,有助于铜绿假单胞菌 sRNA 的进一步研究。

**关键词:** 铜绿假单胞菌; sRNA; 调节机制; 生物学功能

<sup>\*</sup> 基金项目:广州市科技计划项目(201707010296)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:chencha906@163.com。

本文引用格式:李虹霖,陈茶. 铜绿假单胞菌相关 sRNA 研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(6):734-738.

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.06.025

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2020)06-0734-05

文献标识码:A

Advances in research on sRNA related to *Pseudomonas aeruginosa*\*LI Honglin<sup>1</sup>, CHEN Cha<sup>2△</sup>

(1. The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510006, China; 2. Department of Laboratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510006, China)

**Abstract:** Small regulatory RNA (sRNA), a non-coding RNA, could regulate target messenger RNA (mRNA) post-transcriptionally by complementary base-pairing with the help of Hfq, or affect the conformation and function of protein directly by binding to protein. sRNA plays a key role in regulating many biological processes, such as carbon metabolism, iron homeostasis, biofilm formation, the virulence, quorum sensing (QS) etc by adapting the environmental changes. This article could provide help for the further study of sRNA related to *Pseudomonas aeruginosa* by expounding sRNA from following aspects such as the concept, the characteristics, its regulatory mechanism and effect on the biology of bacteria especially *Pseudomonas aeruginosa*.

**Key words:** *Pseudomonas aeruginosa*; sRNA; regulatory mechanism; biological function

细菌调控小 RNA (sRNA) 是一类长度为 50~500 个碱基的 RNA, 广泛分布于各类细菌中, 不含开放阅读框, 通常由基因间区转录而来, 也有小部分位于基因编码 5' 和 3' UTR 区<sup>[1]</sup>。sRNA 通过碱基互补配对与靶基因或靶标蛋白质结合, 影响信使 RNA (mRNA) 的稳定, 从而参与基因的转录后表达调控, 发挥多种生物学功能<sup>[2]</sup>。例如, 在致病菌的新陈代谢、脂多糖修饰、生物膜形成、外膜蛋白合成、毒力产生、耐药性和群体感应等多个方面发挥重要调控作用<sup>[3-4]</sup>。近年来, 研究者主要通过生物信息学模型预测 sRNA 的存在和可能的靶点, 随着 sRNA 研究的深入, sRNA 的功能研究逐渐成为研究热点。然而目前针对 sRNA 特别是铜绿假单胞菌相关 sRNA 的研究大都停留在新的 sRNA 鉴定方面, 仅有少部分 sRNA 的功能被阐明。本文将在现有的理论和研究基础上, 从铜绿假单胞菌相关 sRNA 的概念、分类、作用机制及生物学功能等方面进行阐述, 旨在为铜绿假单胞菌 sRNA 进一步研究提供参考。

## 1 sRNA 的分类

细菌 sRNA 的长度较短, 其编码基因大都位于基因间区。sRNA 具有独立的转录单元, 转录产物通常不需要经过加工。按作用方式, 大致可将 sRNA 分为 3 种: (1) 与蛋白质结合的调控 sRNA; (2) 与 mRNA 相互作用的调控 sRNA: 反式编码 sRNA、顺式编码 sRNA; (3) 规律成簇间隔短回文重复序列系统 (CRISPRs/Cas) 相关 sRNA。

## 2 细菌 sRNA 的作用机制

随着生物信息及全基因组 RNAseq 技术的开发和改进, 细菌中已鉴定的 sRNA 数量激增, 但其在各种调控网络中的功能表征仍处于起步阶段。sRNA 发挥调控作用, 主要通过以下两种方式: (1) 与相应的靶 mRNA 进行碱基互补配对, 阻碍或促进蛋白质的

翻译, 以调控目的基因的表达; (2) 与调控蛋白结合, 影响蛋白构象, 使其无法与靶 mRNA 结合, 从而调控基因表达。

**2.1 sRNA 与 mRNA 碱基互补配对 反式编码 sRNA** 与其靶基因起源于不同的转录位点, 在染色体上的位置距离靶基因较远, 与靶基因仅有部分互补。反式编码 sRNA 的一般机制是通过与 Shine-Dalgarno (SD) 序列或起始密码子碱基配对来隔离靶 mRNA 的核糖体结合位点 (RBS), 并且还可以与靶序列的编码序列相互作用, 抑制翻译起始; 与 RNase 形成核糖核蛋白复合物, 作用于靶 mRNA 的 RBS, 降解靶 mRNA, 抑制翻译<sup>[5-6]</sup>; 大多反式编码 sRNA 常与分子伴侣 Hfq 一起发挥调控作用。某些 mRNA 能够在 5' UTR 端形成抑制翻译的二级结构, 而 sRNA 在 Hfq 的协助下能够结合到这种 mRNA 的 5' UTR, 从而阻止这种二级结构的形成<sup>[7]</sup>。

顺式编码 sRNA 是由编码靶 mRNA 的 DNA 链的互补链为模板进行转录的产物, 存在一段序列与靶基因完全互补, 具有高特异性、高亲和力的特点。由于顺式编码 sRNA 的反义 RNA 与靶 mRNA 是互补的, 因此它们可以自主地相互作用, 从而对靶 mRNA 转录后翻译进行调控。一般顺式编码的 sRNA 不需要 Hfq 辅助即可对靶 mRNA 进行调控。顺式编码的反义 sRNA 通常位于相应基因的 UTR, 在与靶 mRNA 形成二聚体后, 通过改变其二级结构, 从而影响 mRNA 翻译<sup>[8]</sup>。具体调控图, 可见参考文献<sup>[1-2]</sup>。

**2.2 细菌 sRNA 与蛋白相互作用** 除碱基互补配对外, sRNA 还可通过与蛋白质结合而发挥调控作用。以铜绿假单胞菌的 6 S RNA 及 CsrB/RsmZ 家族为例。

在细菌中, 6 S RNA 十分保守且能够在稳定期积累, 它与  $\sigma 70$ -RNA 聚合酶能够结合形成稳定络合物,

而这种结合依赖于 6 S RNA 的二级结构——大型中央隆起两侧的螺旋,类似于开放的启动子。然而,6 S RNA 过表达或敲除无法引起细菌表型变化,对其功能研究还需不断探索<sup>[9]</sup>。转录因子 CsrA 通过与 sRNA CsrB、CsrC 特异性结合,减少 CsrA 与目标 mRNA 结合机会,封闭它的 sRNA 转录后水平调控,从而抑制目标 mRNA 的翻译。RsmX、RsmY、RsmZ 这类 sRNA 能调节铜绿假单胞菌 Rsm 系统中 RsmA、RsmE RNA 结合蛋白,并且 GacS/GacA 能激活 RsmX、RsmY 及 RsmZ 的表达<sup>[3,10]</sup>。在铜绿假单胞菌中,RsmZ 家族主要调控 T3SS 分泌、细菌运动和生物膜形成等<sup>[11]</sup>。同时,CsrA/RsmZ 在碳代谢、毒力、糖异生等多种生理过程中发挥调控作用<sup>[12]</sup>。此外一类作用于碳代谢相关基因的 sRNA CrcZ/CrcY,可通过与 Hfq 一起结合,通过碳分解代谢物阻遏使铜绿假单胞菌适应环境,但具体机制不明<sup>[4]</sup>。

**2.3 与 CRISP/Cas 系统相关的 sRNA** 许多原核生物存在 CRISP/Cas 系统,其包含许多细菌的遗传基因元素,是一种 RNA 介导的用于外源遗传物质降解的适应性免疫防御系统<sup>[13]</sup>。最新研究发现,存在一类与 CRISP/Cas 有关的 sRNA。一般而言,CRISPR 位点由几个短的直接重复序列组成,由 25 到 40 个碱基对的独特序列分隔,Cas 基因与 CRISPR 重复序列相连,两者之间存在前导序列发挥启动子作用,转录产生的非编码 RNA 命名为 CRISPR RNAs(crRNA),CRISPR/Cas 系统利用与特定 Cas 蛋白关联的 CrRNAs 识别和消除外源噬菌体及质粒等遗传物质<sup>[14]</sup>。研究者利用 CRISP/Cas 系统可对基因进行编辑的特点,使其在基因组水平上的基因改造、转录调控与表观遗传调控等不同层次上得到快速的发展与应用。

### 3 铜绿假单胞菌相关 sRNA 的生物学功能

细菌在面对生存环境的改变如温度波动、有氧到厌氧的环境转换、pH 值、碳源改变及抗菌药物作用等,通过 sRNA 调控自身状态以适应环境的变化。例如,在新陈代谢、脂多糖修饰、生物膜形成、外膜蛋白合成、毒力产生、耐药性和群体感应等多个方面发挥重要调控作用。目前,铜绿假单胞菌相关 sRNA 的研究大都停留在新的 sRNA 鉴定方面,仅有少部分 sRNA 的生物学功能被阐明。整理现有的理论和研究基础,可对其生物学功能总结如下。

**3.1 氧化应激** 在铜绿假单胞菌中,sRNA PhrS 启动子含有一个保守的 ANR 盒——氧化反应转录调节因子,PhrS 在缺氧条件下具有独立的诱导作用。在氧缺乏时,PhrS 通过与 pqsR 上游 170 个核苷酸的开放阅读框结合而促进 pqsR 的翻译<sup>[15]</sup>。在不同浓度 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 刺激实验中发现,sRNA RgsA 能够增强铜绿假单胞菌的抗氧化应激能力<sup>[16]</sup>,但具体机制没有揭示。近期有研究发现,RgsA 在 RNA 酶 RpoS 的调节

下使转录调控因子 Fis 和酰基载体蛋白 mRNA 的表达下调,而 rpoS 编码的  $\sigma$ S 亚单位在细菌的氧化应激中扮演重要角色,而这与氧化应激是否有关还需进一步验证<sup>[17]</sup>。

**3.2 碳代谢** 细菌碳的吸收和利用是由一种被称为碳分解代谢抑制(CCR)的机制所控制的。在铜绿假单胞菌中,Hfq 是 CCR 转录后的主要调节因子,其通过与编码碳利用相关酶的 mRNAs RBS 中富含 A 的序列结合,来阻止核糖体的负载。在碳源较少时,铜绿假单胞菌中的 CrcZ 合成得到增强,抑制碳代谢而适应环境的改变<sup>[4]</sup>。

**3.3 铁代谢** 机体一般通过限制细菌对铁离子利用来抵抗感染。大多数病原菌的铁调控蛋白——Fur,可参与 sRNA 对铁的调控。在铜绿假单胞菌的基因间区存在 sRNA PrrF,它包括 2 个 95% 以上的同源序列 PrrF1 和 PrrF2,同时研究者在其上找到了 Fur 结合位点,与 Fur 蛋白一起调节铜绿假单胞菌体内的铁代谢<sup>[18]</sup>。在高铁环境下,Fur 与 Fe<sup>2+</sup> 结合,抑制 PrrF 的编码,减少细菌对储存铁的利用;在低铁环境下,Fur 与 Fe<sup>2+</sup> 脱落,诱导 PrrF 的产生,从而增加储存铁的使用,也可增加对铁的摄取。同时 PrrF1、PrrF2 以及两者间的基因序列能一起编码 sRNA PrrH。PrrH 转录起始于 PrrF1 的 5' 端,终止于 PrrF2 的 3' 末端,全长 325 个碱基<sup>[19]</sup>。研究发现,相对于 PAO1 野生株,PrrF1/PrrF2 敲除株在低铁培养基中生存能力下降,毒力降低;动物实验也显示接种 PrrF1/PrrF2 敲除株的小鼠,在急性肺部感染期间细菌载量减少。然而,目前还没有研究证实 PrrF 和 PrrH 影响铜绿假单胞菌毒力的具体作用机制,需要进一步的研究去阐释。

**3.4 生物膜形成** 细菌处于不利条件时,将合成由多糖蛋白质和核酸组成的生物膜,黏附在固体表面。生物膜使细菌在代谢、物质利用等方面具有独特优势,对抗菌药物和宿主免疫防御的抵抗性增强。在铜绿假单胞菌中,存在受双组分调节系统 GacS/GacA 控制的 CsrB/RsmZ,其主要调控 T3 SS 的分泌、细菌的运动和生物膜等<sup>[11]</sup>。同时,PrrF1、PrrF2 和 PhrS 也能够调控群体感应系统中喹诺酮信号分子(PQS)的合成,其对铜绿假单胞菌群体的生物膜形成有一定影响<sup>[20-21]</sup>。有研究发现,在大肠埃希菌和铜绿假单胞菌中,存在的 sRNA MtvR 负调控 Hfq。这种负调控与 hfqEc 的 5' UTR 区结合有关。MtvR 在大肠埃希菌和铜绿假单胞菌中的表达能够调控多种表型,包括生物膜形成能力降低以及对各种抗菌药物敏感。

**3.5 外膜蛋白形成** 细菌外膜(OM)是一种选择性屏障,用于废物的排出和少量营养物的进入,这一特性对于细胞在不利的环境中生存至关重要<sup>[22]</sup>。研究发现,大肠杆菌 sRNA OmrA 与 OmrB 通过下调几种外膜蛋白(OmpT、CirA、FecA 和 FepA)的合成以重

组外膜<sup>[23]</sup>。典型的 OMP 是由 ompF 和 ompC 基因编码。在渗透压变化时, sRNA MicF 和 MicC 分别抑制 mRNA 编码的 OmpF 和 OmpC 的翻译, 从而调控细胞膜孔隙的大小以适应环境<sup>[24]</sup>。此外, 在细菌应激过程中, sRNA RybB 和 MicA 的转录被激活, 其下调大肠杆菌中 OmpC 和 OmpA 等主要 OMP 的合成, 从而减少未组装的周质 OMP 的积累<sup>[25]</sup>。然而在铜绿假单胞菌中有关调控外膜蛋白形成的相关 sRNA 研究尚少。

**3.6 群体感应** 群体感应(QS)即细菌通过分泌一种或者多种酰基高丝氨酸内酯(AHLs 或 HSL)小分子, 促进细菌个体间相互交流, 协调群体行为的现象。QS 一般由 4 部分组成: las、rhl、pqs 和 iqs<sup>[26]</sup>。细菌通过 QS 可以调控铜绿假单胞菌的运动、毒力产生、生物被膜形成及抗菌药物耐药等多种生理过程<sup>[27]</sup>。sRNA 与 QS 系统存在着一种相互调控的关系。Gac/Rsm 系统对正酰基高丝氨酸内酯(C4-HSL)和细胞外毒力因子(如氰化氢、花青素和弹性蛋白酶)的表达有积极的调节作用<sup>[28]</sup>。PrrF1、PrrF2 通过抑制编码降解邻氨基苯甲酸的 mRNA antABC 而抑制邻氨基苯甲酸降解, 从而促使 PQS 信号分子产生。PhrS 与 pqsR 通过碱基互补配对直接促进 pqsR 的转录, PQSR 蛋白直接作用于表达 PQS 信号分子合成的操纵子 pqs-ABCDE, 编码的酶能转化邻氨基苯甲酸为 PQS 信号分子<sup>[15]</sup>。近期有研究发现, ReaL 受 las 系统的 LasR 负调控, 并且通过转录后调控 pqsC 正向调控 PQS 信号分子的合成<sup>[29]</sup>。现在研究大部分集中于 sRNA 对 PQS 系统的调控, 而对其他 QS 系统的研究较少。因此, sRNA 与 QS 系统之间的调控关系仍然还需要大量的研究去探索。

**3.7 毒力因子产生** 铜绿假单胞菌为适应环境, 会产生外毒力因子, 如氰化氢、吡咯烷、绿脓素和弹性蛋白酶等, 而这些均与其毒力有关。以往研究表明, sRNA 能调节毒力相关靶 mRNA 的稳定性或表达, 以调控细菌对宿主的侵袭力。铜绿假单胞菌需要大量复杂的调控元件来控制其毒力系统的表达, 如最近一份研究报告显示双组分 AlgZR 调控系统控制着几种重要毒力表型的表达, 如铁依赖基因  $\sigma$  因子 pvds、PrrF1、PrrF2、吡咯烷以及绿脓素<sup>[30]</sup>。目前, 在有关铜绿假单胞菌相关 sRNA 功能研究的报道中, 对绿脓素等表型的调控机制研究较少。

**3.8 细菌耐药** 抗菌药物作为一种威胁细菌生存的环境压力, 会诱导相应抵抗机制产生。KIM 等<sup>[31]</sup>利用过表达手段发现, 17 个 Hfq 依赖的 sRNA 调控了大肠埃希菌对抗菌药物的敏感性, 而敲除其中 4 个 sRNA 能逆转相应的表型。更重要的是, 过表达 sRNA RybB 能增强左氧氟沙星对泛耐菌株的抑制效果, 这提示 sRNA 可能是影响细菌对抗菌药物的抵抗作用。抗菌药物胁迫下产生的 sRNA 谱可通过管理

细菌的各种生理过程来调控细菌耐药。研究发现, 在铜绿假单胞菌中, 阿奇霉素能抑制 RsmY/Z 的转录, 并且其对阿奇霉素的敏感性增加, 这可能与铜绿假单胞菌 QS 及生物膜的形成被阻断有关<sup>[32]</sup>。目前, 尚无研究结果直接表明 sRNA 调控各种生理过程来调控细菌耐药, 而这种潜在的密切联系值得进一步探究, 利于为发展以 sRNA 为靶点的抗菌药物提供理论依据。

## 4 展 望

作为致病菌诸多调控网络的关键组成部分, sRNA 已引起人们的关注。同时, 随着生物信息学的发展, 许多铜绿假单胞菌相关 sRNA 被发现, 然而目前针对 sRNA 各方面的研究一直停留在表型层面, 并未对 sRNA 的功能及其作用机制做出深入研究。今后研究者应加深对铜绿假单胞菌相关 sRNA 功能和作用机制的探讨, 这将有助于阐明 sRNA 在细菌体内的精细调控作用, 促使人们对 sRNA 分子参与的翻译调控和转录后加工产生更深的认识, 最终丰富人们对细菌耐药机制的认知, 以便推进抗菌治疗的发展。

## 参考文献

- [1] OLIVA G, SAHR T, BUCHRIESER C, et al. Small RNAs, 5' UTR elements and RNA-binding proteins in intracellular bacteria: impact on metabolism and virulence[J]. FEMS Microbiol Rev, 2015, 39(3): 331-349.
- [2] BOSSI L, FIGUEROA-BOSSI N. Competing endogenous RNAs: a target-centric view of small RNA regulation in bacteria[J]. Nat Rev Microbiol, 2016, 14(12): 775-784.
- [3] MILLER C L, ROMERO M, KARNA S L R, et al. RsmW, Pseudomonas aeruginosa small non-coding RsmA-binding RNA upregulated in biofilm versus planktonic growth conditions[J]. BMC Microbiol, 2016, 16(1): 155.
- [4] MORENO R, HERNANDEZ-ARRANZ S, LA ROSA R, et al. The Crc and Hfq proteins of Pseudomonas putida cooperate in catabolite repression and formation of ribonucleic acid complexes with specific target motifs[J]. Environ Microbiol, 2015, 17(1): 105-118.
- [5] WATERS S A, MCATEER S P, KUDLA G, et al. Small RNA interactome of pathogenic E. coli revealed through crosslinking of RNase E[J]. EMBO J, 2017, 36(3): 374-387.
- [6] SARAMAGO M, BARRIA C, DOS S R, et al. The role of RNases in the regulation of small RNAs[J]. Curr Opin Microbiol, 2014, 18(1): 105-115.
- [7] RAMOS C G, GRILO A M, SOUSA S A, et al. Regulation of Hfq mRNA and protein levels in Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa by the Burkholderia cenocepacia MtvR sRNA[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98813.
- [8] CALDELARI I, CHAO Y, ROMBY P, et al. RNA-mediated regulation in pathogenic bacteria[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013, 3(9): a010298.

- [9] STEUTEN B, SCHNEIDER S, WAGNER R. 6S RNA: recent answers-future questions[J]. Mol Microbiol, 2014, 91(4):641-648.
- [10] CHAKRAVARTY S, MELTON C N, BAILIN A, et al. Pseudomonas aeruginosa magnesium transporter MgtE inhibits type III secretion system gene expression by stimulating rsmYZ transcription[J]. J Bacteriol, 2017, 199(23):268.
- [11] DUSS O, MICHEL E, YULIKOV M, et al. Structural basis of the non-coding RNA RsmZ acting as a protein sponge[J]. Nature, 2014, 509(7502):588-592.
- [12] JANSSEN K H, DIAZ M R, GOLDEN M, et al. Functional analyses of the RsmY and RsmZ Small noncoding regulatory RNAs in Pseudomonas aeruginosa[J]. J Bacteriol, 2018, 200(11):736.
- [13] CZARNEK M, BERETA J. The CRISPR-Cas system-from bacterial immunity to genome engineering [J]. Postepy Hig Med Dosw, 2016, 70:901-916.
- [14] LIU T, LIU Z, YE Q, et al. Coupling transcriptional activation of CRISPR-Cas system and DNA repair genes by Csa3a in Sulfolobus islandicus [J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(15):8978-8992.
- [15] SONNLEITNER E, GONZALEZ N, SORGER-DOMENIGG T, et al. The small RNA PhrS stimulates synthesis of the Pseudomonas aeruginosa quinolone signal[J]. Mol Microbiol, 2011, 80(4):868-885.
- [16] 侯舒毅. RgsA 在铜绿假单胞菌抗氧化应激中的作用 [D]. 福州:福建医科大学, 2013.
- [17] LU P, WANG Y, ZHANG Y, et al. RpoS-dependent sRNA RgsA regulates Fis and AcpP in Pseudomonas aeruginosa[J]. Mol Microbiol, 2016, 102(2):244-259.
- [18] DJAPGNE L, PANJA S, BREWER L K, et al. The Pseudomonas aeruginosa PrrF1 and PrrF2 small regulatory RNAs promote 2-Alkyl-4-quinolone production through redundant regulation of the antR mRNA[J]. J Bacteriol, 2018, 200(10):704-707.
- [19] REINHART A A, NGUYEN A T, BREWER L K, et al. The Pseudomonas aeruginosa PrrF small RNAs regulate iron homeostasis during acute murine lung infection[J]. Infect Immun, 2017, 85(5):764.
- [20] REINHART A A, POWELL D A, NGUYEN A T, et al. The prrF-encoded small regulatory rnas are required for iron homeostasis and virulence of Pseudomonas aeruginosa[J]. Infect Immun, 2015, 83(3):863-875.
- [21] 徐凤琴, 黄松音, 莫红平, 等. sRNA phrs 调控铜绿假单胞菌生物膜形成的功能研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(10):2169-2172.
- [22] BORDEAU V F B. Curli synthesis and biofilm formation in enteric bacteria are controlled by a dynamic small RNA module made up of a pseudoknot assisted by an RNA chaperone[J]. 2014, 42(7):4682-4696.
- [23] SERRA D O, MIKA F, RICHTER A M, et al. The green tea polyphenol EGCG inhibits E. coli biofilm formation by impairing amyloid curli fibre assembly and downregulating the biofilm regulator CsgD via the sigma(E)-dependent sRNA RybB[J]. Mol Microbiol, 2016, 101(1):136-151.
- [24] DAM S, PAGES J M, MASI M. Dual regulation of the small RNA MicC and the quiescent Porin OmpN in response to antibiotic stress in Escherichia coli[J]. Antibiotics, 2017, 6(4):E33.
- [25] CHOI H I, KIM M, JEON J, et al. Overexpression of MicA induces production of OmpC-enriched outer membrane vesicles that protect against Salmonella challenge [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(3):991-996.
- [26] JIMENEZ P N, KOCH G, THOMPSON J A, et al. The multiple signaling systems regulating virulence in Pseudomonas aeruginosa[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2012, 76(1):46-65.
- [27] GRANDCLEMENT C, TANNIERES M, MORERA S, et al. Quorum quenching: role in nature and applied developments[J]. FEMS Microbiol Rev, 2016, 40(1):86-116.
- [28] KAY E, HUMAIR B, DENERVAUD V, et al. Two GacA-dependent small RNAs modulate the quorum-sensing response in Pseudomonas aeruginosa [J]. J Bacteriol, 2006, 188(16):6026-6033.
- [29] CARLONI S, MACCHI R, SATTIN S, et al. The small RNA ReaL: a novel regulatory element embedded in the Pseudomonas aeruginosa quorum sensing networks[J]. Environ Microbiol, 2017, 19(10):4220-4237.
- [30] LITTLE A S, OKKOTSU Y, REINHART A A, et al. Pseudomonas aeruginosa AlgR phosphorylation status differentially regulates pyocyanin and pyoverdine production[J]. Mbio, 2018, 9(1):2317-2318.
- [31] KIM T, BAK G, LEE J, et al. Systematic analysis of the role of bacterial Hfq-interacting sRNAs in the response to antibiotics[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(6):1659-1668.
- [32] RAMOS C G, GRILO A M, DA COSTA P J P, et al. MtvR is a global small noncoding regulatory RNA in Burkholderia cenocepacia[J]. J Bacteriol, 2013, 195(16):3514-3523.

(收稿日期:2019-05-12 修回日期:2019-10-19)