

DOI: 10.13376/j.cbls/2014128

文章编号: 1004-0374(2014)09-0897-06

非编码RNA在胞内病原菌免疫逃逸与致病中的作用

杜崇涛, 张晓静, 杨 梅, 刘宏涛, 冯世源, 韩文瑜*

(吉林大学动物医学学院, 长春 130062)

摘 要: 非编码 RNA(non-coding RNAs, ncRNAs) 在细胞增殖、发育、分化、代谢、信号转导以及免疫调控中发挥重要调节作用。越来越多的研究证明, ncRNA 在胞内病原菌的致病性和免疫逃逸中发挥重要调控作用。一方面 ncRNA 是细菌代谢、群体感应和毒力因子表达的调控因子, 与胞内病原菌的致病性密切相关; 另一方面 ncRNA 在调节宿主抗胞内病原菌免疫应答中发挥重要作用, 深入研究 ncRNA 如何调节宿主免疫应答将有助于胞内菌免疫逃逸机制的研究。就非编码 RNA 在胞内病原菌免疫逃逸和致病中的作用作一综述。

关键词: 胞内病原菌; 非编码 RNA; microRNAs

中图分类号: Q522; R378 **文献标志码:** A

The role of small non-coding RNA in intracellular bacterial immune escape and pathogenicity

DU Chong-Tao, ZHANG Xiao-Jing, YANG Mei, LIU Hong-Tao, FENG Shi-Yuan, HAN Wen-Yu*

(College of Veterinary Medicine, Jilin University, Changchun 130062, China)

Abstract: Non-coding RNAs (ncRNAs) are shown to be involved in eukaryotic growth and development, cell proliferation and differentiation, metabolism, cell signalling and immune response. Accumulated references have shown that ncRNAs are emerging as one of the crucial regulators in bacterial immune escape and virulence. On one hand, ncRNAs modulate bacterial pathogenicity *via* post-transcriptional regulation of bacterial metabolism, quorum sensing and virulence factors expression. On the other hand, ncRNAs regulate immune response against intracellular bacterial infection. Understanding how the immune response is regulated by ncRNAs during infection will facilitate the immune escape mechanism against intracellular bacteria. A brief review on the role of ncRNAs in intracellular bacterial immune escape and pathogenicity is given in this article.

Key words: intracellular bacteria; non-coding RNA; microRNAs

非编码 RNA(non-coding RNAs, ncRNAs) 是指不编码蛋白质的 RNA^[1], 是近年来新发现的一类 RNA 调控子。非编码 RNA 过去常常被认为是“垃圾 RNA”, 但随着基因组测序等生物技术的进步和发展, 以及近年来研究的不断深入, 发现非编码 RNA 扮演极其重要的角色, 广泛参与生物多种生命活动的调控。

对于真核生物来说, 非编码 RNA 从长度上可以分为两类^[1-3]: 短链非编码 RNA (包括 siRNA、microRNAs、piRNA 等) 和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA), 短链非编码 RNA 的长

度为 20~50 nt, 长链非编码 RNA 长度为 200 nt 以上^[4]。目前研究发现, 非编码 RNA 在真核细胞增殖、发育、分化、凋亡、代谢、信号转导以及免疫调控中发挥重要的调节作用^[4-6]。对于原核生物来说, 非编码 RNA 是细菌代谢、毒力和适应环境压力的重要调节因子, 在应对环境变化的基因表达调控中发挥重要作用^[7-8]。目前非编码 RNA 研究主要集中在

收稿日期: 2014-05-22

基金项目: 转基因生物新品种培育重大专项(2009ZX08009-163B); 国家自然科学基金项目(31201908)

*通信作者: E-mail: hanwy@jlu.edu.cn

于真核生物, 由于没有建立完善的技术方法用于原核生物非编码 RNA 的研究, 迄今发现的数目仅占很小一部分。细菌非编码 RNA 研究目前集中在大肠杆菌等模式细菌, 而病原菌, 尤其是胞内病原菌研究较少。本文就目前非编码 RNA 在胞内病原菌免疫逃逸及其致病中的研究进展作一综述。

1 非编码RNA与胞内病原菌致病

非编码 RNA 作为原核生物中新发现的一类 RNA 调控子, 通过感应外界环境条件, 在转录后水平调节基因表达, 目前已成为细菌研究领域新的热点。细菌非编码 RNA 长度在 50~500 nt, 位于基因间区, 主要通过碱基配对与靶标 mRNA 结合来发挥生物调控作用^[9], 而且细菌非编码 RNA 与靶标 mRNA 的配对大多需要 RNA 伴侣分子 Hfq 蛋白的参与^[10]。迄今为止, 随着研究的不断深入, 已经发现非编码 RNA 是细菌代谢^[11]、群体感应^[12]、生物膜形成^[12]、外膜蛋白形成^[13]、LPS 修饰^[14]和调控毒力基因表达^[9]的重要调节因子, 在细菌应对环境变化的基因表达调控中发挥重要作用, 与细菌的致病性密切相关。目前大部分细菌非编码小 RNA 的研究集中在大肠杆菌等模式细菌, 但随着研究的深入, 已有越来越多的研究转向致病菌。

胞内病原菌在感染宿主的过程中, 通过感应宿主信号快速调节基因的表达, 适应宿主内环境并在宿主体内存活。最近的研究表明, 胞内病原菌非编码 RNA 在响应宿主微环境的变化, 调控细菌代谢, 尤其是毒力基因的表达上具有十分重要的作用。致病菌进入宿主体内后, 致病菌感受环境的改变, 通过非编码 RNA 调整自身毒力基因的表达, 有效地促进细菌的生长、繁殖, 从而更利于胞内病原菌在宿主细胞内的侵染和存活^[15]。

1.1 单核细胞增生李斯特氏菌

Izar 等^[16]通过检测不同处理条件下单核细胞增生李斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*) 的非编码 RNA, 发现在感染动物肠道和血液过程中的 *L. monocytogenes* 非编码 RNA 表达上调, 表明非编码 RNA 在该菌感染动物的过程中发挥作用; 通过实验进一步验证, 发现非编码 RNA 既是 *L. monocytogenes* 的毒力基因, 又是毒力调节基因。Mraheil 等^[17]运用 RNA-seq 技术, 在 *L. monocytogenes* 侵染小鼠巨噬细胞后检测到 85 种非编码 RNA 表达, 其中 11 种只在胞内环境中表达; 构建 rli31、rli33-1 和 rli50 等 3 种非编码 RNA 缺失株进行相关实验,

结果发现缺失株在小鼠感染模型中毒力明显下降, 证明非编码 RNA 在调控 *L. monocytogenes* 毒力方面确实发挥重要作用。Toledo-Arana 等^[18]进一步研究发现, RliB 的突变株还可以增强 *L. monocytogenes* 在小鼠脾脏中的定殖。最近, Behrens 等^[19]通过 SOLiD 高通量测序技术发现 4 个 *L. monocytogenes* 已知的反义长链 (long antisense)RNAs: anti2046、anti2259、anti2678 和 anti2717, 但是比之前报道的长度要长; 同时通过测序还发现 9 个 *L. monocytogenes* 新的非编码 RNA, 其中非编码 RNA anti0055、anti2225 和 anti2367 可分别调控 *purA*、*fumC* 和 *pgi*, 影响 *L. monocytogenes* 的代谢适应。

1.2 鼠伤寒沙门氏菌

Vogel 等^[20]发现鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 非编码 RNA GcvB 可调控与铁转运相关的 ABC 转运系统, GcvB 可直接结合转运蛋白 mRNA 上富含 U/U 的区域, 下调转运蛋白的表达, 抑制 ABC 转运系统; 此外, 当 *S. typhimurium* 快速生长时, GcvB 可大量表达, 由于 GcvB 能够抑制 ABC 转运蛋白的合成, 从而有利于 *S. typhimurium* 更好地吸收氨基酸, 促进细菌的增殖。非编码 RNA IsrJ 突变可降低 *S. typhimurium* 对肠上皮细胞的侵袭能力, 通过研究发现, IsrJ 位于该菌毒力岛上, 是 SPI-1 III 型分泌系统 (TTSS) 调节子的一部分^[21]。IsrM 是 *S. typhimurium* 毒力岛编码的一种非编码 RNA, 能够直接调控毒力基因 *HilE* 和 *SopA*, 对细菌侵袭上皮细胞以及在宿主巨噬细胞中存活有重要影响^[22]。非编码 RNA MicA 在 *S. typhimurium* 基因组中与群体感应信号分子 AI-2 合成酶 LuxS 毗邻, 可利用与靶标 5'UTR 或编码区发生不完全配对的方式抑制外膜蛋白 OmpA、OmpX 和 IamB 的合成, 并且靶向调控 OmpA、OmpX 和 PhoPQ 双组分系统等, 与生物膜的形成密切相关^[13]。MgtC 是一种内膜蛋白, 是病原菌在巨噬细胞中存活所必需, *S. typhimurium* 非编码 RNA AmgR 可通过启动子失活脱阻遏 mgtC 的表达, 使细菌毒力比野生型更强; 相反, 过表达 AmgR 可以使 MgtC 蛋白水平下降, 从而使毒力下降, 影响该菌在宿主中的增殖^[23]。

1.3 结核分枝杆菌

2010 年, DiChiara 等^[24]发现了 34 个结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 非编码 RNA, 其中 Mcr19 通过调控靶基因 Rv0485 影响 pe13/ppe18, 调控 *M. tuberculosis* 的致病性。Houghton 等^[25]发现非编码 RNA ncRv12659 定位于基因组 Rv2660c

内, 在 *M. tuberculosis* 感染小鼠后表达上调, 参与调控 *M. tuberculosis* 的体内侵染。虽然现在已经有很多 *M. tuberculosis* 非编码 RNA 被报道, 但是由于 *M. tuberculosis* 生长周期长、研究难度大, 目前对非编码 RNA 调控 *M. tuberculosis* 的作用机制仍然不是很清楚。

1.4 布鲁氏菌

Caswell 等^[26]通过比较流产布鲁氏菌 (*Brucella abortus*) 2308 Hfq 敲除与野生株, 筛选到两个布鲁氏菌非编码 RNA: AbcR1 和 AbcR2。单独缺失 AbcR1 或 AbcR2 不影响细菌的胞内存活, 但是双缺失能够抑制该菌在巨噬细胞中的增殖; 动物实验表明, AbcR1 和 AbcR2 双缺失能够抑制布鲁氏菌在小鼠脾脏中的定殖。

1.5 嗜肺军团菌

Rasis 等^[27]发现嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*) 非编码 RNA RsmY 和 RsmZ 可调控 RsmA 蛋白的表达, 影响该菌在巨噬细胞中的复制。非编码 RNA Lpr0035 靶向调控 T4SS 相关基因 *lpg1228* 和 *lpg1229*, 影响 *L. pneumophila* 的胞内存活^[28]。Weissenmayer 等^[29]报道 Lpr0003 和 Lpr0004 通过靶向 LegA10 调控 T4SS, 影响该菌的胞内存活。

2 非编码RNA参与调控胞内病原菌免疫逃逸

胞内病原菌因其胞内寄生的特点以及胞内细菌大都具有免疫吞噬杀伤的功能, 从而使得免疫应答功能难以有效发挥清除作用, 但是目前胞内病原菌的免疫逃逸机制仍然不是非常清楚。非编码 RNA 在真核生物的生命活动中起着重要的调控作用, 并参与许多疾病的致病机制过程。已有相关报道, 胞内病原菌可调控宿主细胞非编码 RNA, 这对揭示胞内病原菌的免疫逃逸机制具有重要研究意义。目前, 真核细胞非编码 RNA 的研究热点主要集中在 microRNAs 和 lncRNA, 以下将分别论述。

2.1 LncRNA对胞内病原菌免疫逃逸的影响

LncRNA 可在表观遗传水平、转录水平和转录后水平调控基因的表达, 广泛参与机体的生理和病理过程^[30]。目前细菌侵染相关 lncRNA 的研究非常少, 只有 Gomez 等^[31]进行过相关报道, 该研究发现 lncRNA NeST 调控 IFN- γ 的分泌, 增加鼠伤寒沙门氏菌侵染小鼠的易感性。

2.2 MicroRNAs对胞内病原菌免疫逃逸的影响

MicroRNAs 参与调控免疫细胞发育分化、天然免疫应答和获得性免疫应答, 越来越多的研究证

明, microRNAs 在机体抗细菌感染中发挥重要作用, 近几年在 microRNAs 调控胞内病原菌免疫逃逸机制方面取得了重要进展。

2.2.1 单核细胞增生李斯特氏菌

Schnitger 等报道^[32]*L. monocytogenes* 侵染巨噬细胞后, miR-155、miR-146a、miR-125a-3p/5p 和 miR-149 显著上调, 并且这些 microRNAs 对 NF- κ B 信号通路具有调控作用。IFN- γ 是 Th1 细胞标志性的细胞因子, 在抗 *L. monocytogenes* 相关的天然免疫和获得性免疫中起着至关重要的作用。miR-29 可负向调控 IFN- γ mRNA, 从而抑制 IFN- γ 的产生, *L. monocytogenes* 感染低表达 miR-29 转基因鼠后, 血液中 IFN- γ 含量明显升高, 明显抑制 *L. monocytogenes* 的体内增殖^[33]。Archambaud 等^[34]研究发现, 肠道微生物对 *L. monocytogenes* 的感染有影响, 无菌小鼠对 *L. monocytogenes* 感染更敏感, 通过对回肠部位 microRNAs 的研究发现, miR-143、miR-148a、miR-200b、miR-200c 和 miR-378 与 *L. monocytogenes* 感染密切相关。*L. monocytogenes* 侵染上皮细胞后, let-7a 和 miR-145 明显下调, miR-155 明显上调, listeriolysin O 敲除株与野生株相比, 均能引起 miR-155 上调, 而 inlAB 敲除株引起 miR-155 下调, *L. monocytogenes* 感染后宿主 microRNAs 表达变化与该菌毒力基因相关^[35]。

2.2.2 鼠伤寒沙门氏菌

2007 年, 世界首例 microRNAs 敲除小鼠研究发现, miR-155 在免疫系统中发挥重要调控作用, miR-155 敲除后小鼠免疫细胞功能异常, 产生类似人类自身免疫疾病症状, 对 *S. typhimurium* 感染抵抗力下降^[36]。目前研究发现, *S. typhimurium* 感染巨噬细胞 RAW 264.7 后, miR-155、miR-146a 和 miR-21 表达均上调, 侵染 HeLa 细胞则不受影响, 但是 *S. typhimurium* 侵染这两种细胞均能引起 let-7 家族下调; 进一步研究发现 let-7 家族负向调控 IL-6 和 IL-10, 该研究证明 *S. typhimurium* 感染可通过下调 let-7 家族, 释放生物功能相互拮抗的 IL-6 和 IL-10, 参与调节免疫应答^[37]。Caveolin 2 敲除可延迟肠道上皮细胞的扩散和增加沙门氏菌的入侵, Hoeke 等^[38]的研究结果显示, *S. typhimurium* 感染显著上调 miR-29a, miR-29a 直接靶向 Caveolin 2, 说明 *S. typhimurium* 可调控宿主 miR-29a 进行免疫逃逸。

2.2.3 结核分枝杆菌

NK 细胞和 T 细胞能够分泌 IFN- γ , 并且在抗 *M.*

tuberculosis 感染中起重要作用；但是，对于 *M. tuberculosis* 如何影响 IFN- γ 产生和免疫逃逸机制尚不十分清楚。Ma 等^[33] 研究发现，*M. tuberculosis* 感染 NK 细胞、CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞后，miR-29 显著下调，体外实验证实 miR-29 可以直接靶向抑制 IFN- γ 的表达，miR-29 低表达转基因小鼠 GS29 产生了更强的 Th1 型细胞应答，并对 BCG 及 *M. tuberculosis* 表现出更强的免疫耐受性。致病性分枝杆菌 *M. tuberculosis* 来源的 lipomannan 能够抑制巨噬细胞 TNF- α 的产生、miR-125b 表达上调及 miR-155 表达下调；非致病性分枝杆菌 *M. smegmatis* 来源的 lipomannan 则促进 TNF- α 的产生、miR-125b 表达下调及 miR-155 表达上调；进一步研究发现，miR-125b 靶向 TNF- α mRNA 的 3' UTR，抑制 TNF- α 的产生，miR-155 则增加 TNF- α mRNA 半衰期和翻译增强，促进 TNF- α 的产生；因此，*M. tuberculosis* 可通过 lipomannan 调控宿主 microRNAs，抑制 TNF- α 的产生，破坏宿主免疫防御，促进该菌的免疫逃逸^[39]。BCG 感染肺泡上皮细胞 A549 和小鼠肺部后，miR-124 表达上调，miR-124 可直接调控靶基因 TLR6、MyD88、TRAF6 和 TNF- α ，对免疫反应起负调控作用，该研究发现 miR-124 可作为治疗结核病的一个靶位点^[40]。

2.2.4 布鲁氏菌

目前布鲁氏菌相关 microRNAs 的研究非常少，只有 Zheng 等^[41] 进行过相关报道。他们研究发现，布鲁氏菌 *B. melitensis* O27 侵染巨噬细胞 RAW264.7 可引起 57 个 microRNAs 差异表达，包括 let-7b、miR-93、miR-151-3p、miR-92a、miR-142-5p、miR-99a、miR-181b 和 miR-1981 等 8 个 microRNAs 差异显著，其中 miR-1981 负向调控 Bcl-2 mRNA 介导细胞凋亡信号途径，该研究显示布鲁氏菌可通过 microRNAs 调控宿主凋亡相关信号通路进行免疫逃逸^[41]。

2.2.5 麻风分枝杆菌

Kumar 等^[42] 研究发现，在麻风病的发展过程中，T 细胞中 miR-181a 表达下降，miR-181a 能够靶向 TCR 信号路径的负调控蛋白 SHP2 (Src homology-2 (SH2) domain-containing phosphatase-2, SHP2)，而 SHP2 能阻断 TCR 信号途径的关键蛋白 ZAP-70，miR-181a 下调降低了 TCR 对麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*) 的敏感性，抑制机体细胞免疫水平，使机体对 *M. leprae* 的清除能力下降。Philip 等^[43] 分离麻风患者病灶组织进行 microRNAs 研究，发

现瘤型麻风与结核样麻风相比有 13 个 microRNAs 差异表达，其中结核样麻风较瘤型麻风 miR-21 表达上调；*M. leprae* 感染人巨噬细胞后 miR-21 表达上调，miR-21 通过直接靶向下调 CYP27B1 和 IL-1 β 的表达，间接上调 IL-10，从而抑制抗菌肽 CAMP 和 DEFB4A 的产生，*M. leprae* 通过调控 miR-21 下调维生素 D 介导的抗微生物感染通路，降低宿主抗感染免疫功能。

3 展望

大量研究数据表明，非编码 RNA 在生物发育的过程中，有着不亚于蛋白质的重要作用；但是，目前对整个非编码 RNA 世界却知之甚少，对其功能的认识也只是冰山一角。对于细菌尤其是胞内病原菌的非编码 RNA 研究更是刚刚起步，下一步的研究中有几个方面的问题需要迫切解决：细菌尤其是胞内病原菌中新的非编码 RNA 的进一步发掘及验证；深入研究胞内病原菌非编码 RNA 功能及与致病的相关性，揭示胞内病原菌非编码 RNA 具体的调控机制，确认在免疫逃逸和致病当中的作用；细菌非编码 RNA 对宿主细胞的调控，宿主细胞非编码 RNA 对细菌的调控机制；在细菌和真核生物细胞中驱动非编码 RNA 出现并发挥作用的细胞信号机制；以非编码 RNA 为靶标，设计抗病原微生物感染的相关疫苗和药物；lncRNA 抗细菌感染和调控胞内病原菌免疫逃逸的细胞信号机制。

[参 考 文 献]

- [1] Zaratiegui M, Irvine DV, Martienssen RA. Noncoding RNAs and gene silencing. *Cell*, 2007, 128(4): 763-76
- [2] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell*, 2009, 136(4): 629-41
- [3] Spizzo R, Almeida MI, Colombatti A, et al. Long non-coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research? *Oncogene*, 2012, 31(43): 4577-87
- [4] Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease. *Trends Cell Biol*, 2011, 21(6): 354-61
- [5] Ebert MS, Sharp PA. Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes. *Cell*, 2012, 149(3): 515-24
- [6] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2007, 131(4): 11-29
- [7] Toledo-Arana A, Repoila F, Cossart P. Small noncoding RNAs controlling pathogenesis. *Curr Opin Microbiol*, 2007, 10(2): 182-8
- [8] Papenfort K, Vogel J. Regulatory RNA in bacterial pathogens. *Cell Host Microbe*, 2010, 8(1): 116-27
- [9] Storz G, Vogel J, Wassarman KM. Regulation by small RNAs in bacteria: expanding frontiers. *Mol Cell*, 2011,

- 43(6): 880-91
- [10] Vogel J, Luisi BF. Hfq and its constellation of RNA. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9(8): 578-89
- [11] Waters LS, Storz G. Regulatory RNAs in bacteria. *Cell*, 2009, 136(4): 615-28
- [12] Lenz DH, Mok KC, Lilley BN, et al. The small RNA chaperone Hfq and multiple small RNAs control quorum sensing in *Vibrio harveyi* and *Vibrio cholerae*. *Cell*, 2004, 118(1): 69-82
- [13] Kint G, De Coster D, Marchal K, et al. The small regulatory RNA molecule MicA is involved in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium biofilm formation. *BMC Microbiol*, 2010, 10: 276
- [14] Moon K, Gottesman S. A PhoQ/P-regulated small RNA regulates sensitivity of *Escherichia coli* to antimicrobial peptides. *Mol Microbiol*, 2009, 74(6): 1314-30
- [15] Gripenland J, Netterling S, Loh E, et al. RNAs: regulators of bacterial virulence. *Nat Rev Microbiol*, 2010, 8(12): 857-66
- [16] Izar B, Mraheil MA, Hain T. Identification and role of regulatory non-coding RNAs in *Listeria monocytogenes*. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(8): 5070-9
- [17] Mraheil MA, Billion A, Mohamed W, et al. The intracellular sRNA transcriptome of *Listeria monocytogenes* during growth in macrophages. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(10): 4235-48
- [18] Toledo-Arana A, Dussurget O, Nikitas G, et al. The *Listeria* transcriptional landscape from saprophytism to virulence. *Nature*, 2009, 459(7249): 950-6
- [19] Behrens S, Widder S, Mannala GK, et al. Ultra deep sequencing of *Listeria monocytogenes* sRNA transcriptome revealed new antisense RNAs. *PLoS One*, 2014, 9(2): e83979
- [20] Vogel J. A rough guide to the non-coding RNA world of *Salmonella*. *Mol Microbiol*, 2009, 71(1): 1-11
- [21] Padalon-Brauch G, Hershberg R, Elgrably-Weiss M, et al. Small RNAs encoded within genetic islands of *Salmonella typhimurium* show host-induced expression and role in virulence. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(6): 1913-27
- [22] Gong H, Vu GP, Bai Y, et al. A *Salmonella* small non-coding RNA facilitates bacterial invasion and intracellular replication by modulating the expression of virulence factors. *PLoS Pathog*, 2011, 7(9): e1002120
- [23] Lee EJ, Groisman EA. An antisense RNA that governs the expression kinetics of a multifunctional virulence gene. *Mol Microbiol*, 2010, 76(4): 1020-33
- [24] DiChiara JM, Contreras-Martinez LM, Livny J, et al. Multiple small RNAs identified in *Mycobacterium bovis* BCG are also expressed in *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium smegmatis*. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(12): 4067-78
- [25] Houghton J, Cortes T, Schubert O, et al. A small RNA encoded in the Rv2660c locus of *Mycobacterium tuberculosis* is induced during starvation and infection. *PLoS One*, 2013, 8(12): e80047
- [26] Caswell CC, Gaines JM, Ciborowski P, et al. Identification of two small regulatory RNAs linked to virulence in *Brucella abortus* 2308. *Mol Microbiol*, 2012, 85(2): 345-60
- [27] Rasis M, Segal G. The LetA-RsmYZ-CsrA regulatory cascade, together with RpoS and PmrA, post-transcriptionally regulates stationary phase activation of *Legionella pneumophila* Icm/Dot effectors. *Mol Microbiol*, 2009, 72(4): 995-1010
- [28] Jayakumar D, Early JV, Steinman HM. Virulence phenotypes of *Legionella pneumophila* associated with noncoding RNA lpr0035. *Infect Immun*, 2012, 80(12): 4143-53
- [29] Weissenmayer BA, Prendergast JG, Lohan AJ, et al. Sequencing illustrates the transcriptional response of *Legionella pneumophila* during infection and identifies seventy novel small non-coding RNAs. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17570
- [30] Lee JT. Epigenetic regulation by long noncoding RNAs. *Science*, 2012, 338(6113): 1435-9
- [31] Gomez JA, Wapinski OL, Yang YW, et al. The NeST long ncRNA controls microbial susceptibility and epigenetic activation of the interferon- γ locus. *Cell*, 2013, 152(4): 743-54
- [32] Schnitger AK, Machova A, Mueller RU, et al. *Listeria monocytogenes* infection in macrophages induces vacuolar-dependent host miRNA response. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27435
- [33] Ma F, Xu S, Liu X, et al. The microRNA miR-29 controls innate and adaptive immune responses to intracellular bacterial infection by targeting interferon- γ . *Nat Immunol*, 2011, 12(9): 861-9
- [34] Archambaud C, Sismeiro O, Toedling J, et al. The intestinal microbiota interferes with the microRNA response upon oral *Listeria* infection. *mBio*, 2013, 4(6): e00707-13
- [35] Izar B, Mannala GK, Mraheil MA, et al. microRNA response to *Listeria monocytogenes* infection in epithelial cells. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(1): 1173-85
- [36] Thai TH, Calado DP, Casola S, et al. Regulation of the germinal center response by microRNA-155. *Science*, 2007, 316(5824): 604-8
- [37] Schulte LN, Eulalio A, Mollenkopf HJ, et al. Analysis of the host microRNA response to *Salmonella* uncovers the control of major cytokines by the let-7 family. *EMBO J*, 2011, 30(10): 1977-89
- [38] Hoeke L, Sharbati J, Pawar K, et al. Intestinal *Salmonella typhimurium* infection leads to miR-29a induced caveolin 2 regulation. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67300
- [39] Rajaram MV, Ni B, Morris JD, et al. *Mycobacterium tuberculosis* lipomannan blocks TNF biosynthesis by regulating macrophage MAPK-activated protein kinase 2 (MK2) and microRNA miR-125b. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(42): 17408-13
- [40] Ma C, Li Y, Zeng J, et al. *Mycobacterium bovis* BCG triggered MyD88 induces miR-124 feedback negatively regulates immune response in alveolar epithelial cells. *PLoS One*, 2014, 9(4): e92419
- [41] Zheng K, Chen DS, Wu YQ, et al. MicroRNA expression profile in RAW264.7 cells in response to *Brucella melitensis* infection. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(7): 1013-22

- [42] Kumar S, Naqvi RA, Khanna N, et al. Disruption of HLA-DR raft, deregulations of Lck-ZAP-70-Cbl-b cross-talk and miR181a towards T cell hyporesponsiveness in leprosy. *Mol Immunol*, 2011, 48(9-10): 1178-90
- [43] Liu PT, Wheelwright M, Teles R, et al. MicroRNA-21 targets the vitamin D-dependent antimicrobial pathway in leprosy. *Nat Med*, 2012, 18(2): 267-73