

DOI: 10.13376/j.cbls/2018200

文章编号: 1004-0374(2018)03-0327-06

致病菌与宿主相互作用中sRNA的调控作用

李 泽¹, 祝丙华², 叶中杨¹, 王立贵^{1*}, 宋宏彬^{1*}

(1 中国人民解放军疾病预防控制中心, 北京 100071; 2 解放军第305医院, 北京 100017)

摘要: sRNA 在细菌的生命过程中发挥重要调控作用, 可以调节自身基因改变新陈代谢, 在不利的宿主环境 (pH、温度、氧化物等) 中生存下来, 而且越来越多证据表明 sRNA 在与宿主细胞相互作用中, 能够直接影响宿主基因表达, 尤其是免疫基因, 降低宿主免疫反应, 改变宿主细胞内环境, 最终破坏宿主细胞, 引起疾病的发生。但目前致病菌 sRNA 与宿主相互作用的研究仍处在初级阶段, 还没有相关系统综述。现结合国内外最新研究前沿以及实验室相关研究工作, 详细论述 sRNA 在与宿主相互作用中的具体调控方式, 为细菌 sRNA 进一步研究提供有益帮助。

关键词: 致病菌 sRNA; 宿主; 相互作用

中图分类号: Q933; R378 **文献标志码:** A

sRNA roles in pathogenic bacteria-host interactions

LI Ze¹, ZHU Bing-Hua², YE Zhong-Yang¹, WANG Li-Gui^{1*}, SONG Hong-Bin^{1*}

(1 Institute of Disease Control and Prevention, Academy of Military Medical Science, Beijing 100071, China;

2 The 305 Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100017, China)

Abstract: The small regulatory RNA (sRNA) has important regulatory functions in bacteria with 40-500 nucleotides in length. sRNA is involved in regulating cell envelope structure, metabolism, bacterial communication, quorum sensing, biofilm formation and virulence through binding to target bacterial mRNAs or direct interaction with protein targets. Recent study has found sRNA involved in adapting to the host microenvironment and regulating the host gene expression. Considering the importance of sRNA in the whole life cycle of bacteria, we reviewed sRNA roles in bacteria-host interactions, combining with the latest research and our own work. It will be helpful for sRNA research in the future.

Key words: sRNA; host; interaction

致病菌可对人类生命健康产生威胁, 而致病菌能够成功感染宿主很大程度上是因为它能够调控自身适应多变的外界环境。研究发现, 在原核生物中存在一类 sRNA (small regulatory RNA), 40~500 nt, 主要通过碱基互补配对与靶标基因 mRNA 的 5'UTR 结合, 进而影响 mRNA 的稳定性和翻译, 从而在转录后水平上调控基因表达, 在致病菌的新陈代谢、致病菌毒力、外膜蛋白合成、脂多糖修饰、生物膜形成和群体感应等多个方面发挥重要调控作用^[1]。研究人员主要通过生物信息学模型预测 sRNA 的存在和可能的靶点, 然后结合实验进行验证^[2-3]。随着 sRNA 研究的深入, sRNA 与宿主相互作用机制

逐渐成为研究热点, 然而 sRNA 在致病菌与宿主相互作用过程中的调控机制还没有完全阐明也没有相关的系统综述。本文将从 sRNA 在致病菌与宿主相互作用过程中调控自身和调节宿主两个方面来开展系统综述, 希望为后续研究提供帮助。

1 致病菌sRNA调控自身基因适应宿主环境

在致病菌感染致病过程中, 致病菌进入宿主主体

收稿日期: 2017-09-11; 修回日期: 2017-10-10

基金项目: 全军医学科技青年培育计划(16QNP127)

*通信作者: E-mail: hongbinsong@263.net (宋宏彬);

wangligui1983@126.com (王立贵)

内, 面临着一系列严酷的宿主体内环境, 如 pH 变化、温度变化、渗透压变化、氧含量等。研究发现, 致病菌面对这些恶劣的环境可以通过调整毒力基因表达以及抗压力相关基因表达来适应外界恶劣的环境条件, 抵御宿主的防御系统, 而 sRNA 广泛参与此过程。

1.1 致病菌通过sRNA调控适应pH值变化

变形链球菌 (*Streptococcus mutans*) 是导致蛀牙的主要致病菌, 它对酸具有很强的耐受性, 这个特点对它的生存和致病性至关重要。基于高通量测序以及生物信息学研究发现, 在不同酸性压力条件下 (pH 7.5、6.5、5.5 和 4.5), sRNA *srn884837* 和 *srn133480* 能够调节相关的耐酸基因表达使变形链球菌在不同酸性条件下生存下来^[4]。Hu 等^[5] 在变形链球菌中发现一条新 sRNA *SpR19* 通过调控 GroEL 蛋白来影响其耐酸性。同样, 2016 年, 本课题组在福氏志贺菌 (*Shigella flexneri*) 中发现了一条 sRNA *Ssr1* 可能通过调节 DnaK 形成酸耐受, 并且发现它能够直接调节 OmpA 增强致病菌毒力^[6]。致病菌进入人体后有可能面对酸性环境, 如胃酸, 研究发现胃酸具有明显的抑菌作用, 因此, 致病菌的耐酸性是其毒力的重要方面^[7], 而在此过程 sRNA 发挥着重要的调节作用。

1.2 致病菌通过sRNA调控适应温度变化

钩端螺旋体 (*Leptospira*) 是新出现的人畜共患致病菌, 通过被污染环境的水和土壤由动物传染给人。RNA 测序研究发现, 在 30°C (体外理想环境温度) 和 37°C (宿主温度), 该菌分别有 277 和 266 个 sRNAs 表达, 平均长度分别是 101 nt 和 98 nt, 表明 sRNA 在 *Leptospira* 生理过程中起着相关的调节作用; 此研究首次对钩端螺旋体全部转录起始点以及 sRNA 进行了检测, 为以后相关实验打下了坚实的基础^[8]。大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 中存在一种 sRNA *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。它能够借助分子伴侣 Hfq 蛋白调节 *RpoS* 基因的表达, 影响 RNA 聚合酶的 σ 因子的合成, 从而使得大肠杆菌对外界温度变化做出反应, 保证自身生存^[9-10], 此外, *DsrA* sRNA 还可以调节 *mreB* 和 *rbsD* 的表达, 参与细胞壁生物合成和核糖代谢^[11], 揭示了 sRNA 调控作用的广泛性。虽然在大肠杆菌研究中揭示了 *DsrA* 作用靶点

是 RNA 聚合酶的 σ 因子, 但是 *DsrA* 调控网络需要进一步探索。同样在其他菌体中也检测到了与温度相关的 sRNA, 例如在伯氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*) 中检测出 1 000 多条 sRNAs, 其中 43% 与温度调节相关, 且在不同的温度下表达不同^[12]。发热是机体通过调节体温对抗感染的一种自我保护机制, 可抑制致病菌生长, 促进抗体及细胞因子的合成, 激活 T 细胞、中性粒细胞及巨噬细胞^[13]。而致病菌通过 sRNA 调节自身适应温度变化, 从而有效逃避机体免疫攻击。

1.3 致病菌sRNA参与调控Fe代谢

致病菌胞内 Fe 元素水平对于致病菌细胞稳态至关重要, 胞内过多的 Fe 元素会产生毒素, 过少无法满足生存需要。相关机制研究发现, Fe 稳态控制系统关键蛋白是 Fur 蛋白。当胞内 Fe 充足时, Fur 与 Fe 形成复合物抑制 Fe 吸收相关基因表达, 限制 Fe 进入细胞; 当 Fe 不足时, Fur 释放 Fe, 上述基因正常表达, Fe 迅速被吸收利用, 从而维持胞内 Fe 水平。Fur 同时参与调节很多其他新陈代谢过程, 并且和致病菌毒力基因表达有关。因此, Fe 信号通路非常具有研究价值。研究发现, 在 Fur 突变的大肠杆菌中存在一种 sRNA *RyhB*, 能够调控 Fe 元素相关基因表达, 保持 Fe 稳态^[14]。研究还发现 Fur/RyhB 能够调节磷酸泛酰巯基乙胺基转移酶 (phosphopantetheinyl transferase, PPTase) ClbA 控制 Colibactin 毒性蛋白的合成, 但是是一些未知的因素也参与 Colibactin 毒性蛋白的表达且相关机制没有阐明, 这也从侧面反映了 Fe 代谢相关的致病菌毒性机制的复杂性^[15]。Fe 和 Fe 载体的螯合作用可以抑制病原菌对铁的吸收, 从而抑制病原菌的生长和代谢活性, 而致病菌从宿主体内吸收 Fe 是病原菌繁殖和感染所必需的, 但是动物宿主体内游离的铁离子非常有限。因此, sRNA 参与 Fe 代谢调控对致病菌生存和感染具有重要作用^[16]。

1.4 致病菌sRNA调节胞外氧化应激

近期研究发现, 鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 中的 sRNA *RyhB-1* 和 *RyhB-2* 参与过氧化氢 (H_2O_2) 代谢, 在氧化应激反应中扮演着重要的角色, 敲除 *RyhB-1* 和 *RyhB-2* 会导致细胞内部活性氧的含量和蛋白羧基化增高。在氧化应激过程中, OxyR 转录因子起到了重要的作用, 它能够诱导 *RyhB-1* 和 *RyhB-2* 的表达, 但是研究发现 OxyR 转录因子并不是唯一的决定因素, Fe 代谢相关蛋白 Fur 也参与此反应。未来的研究应当集中在 OxyR

和 Fur 协作调节的机制方面^[17]。在铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 不同浓度 H₂O₂ 刺激实验中发现的 sRNA *RgsA* 能够增强铜绿假单胞菌的抗氧化应激能力^[18], 但具体机制没有揭示。近期研究发现, *RgsA* 在 RpoS 的调节下影响转录调控因子 Fis 和酰基载体蛋白 (acyl carrier protein, ACP) mRNA 的表达, 这是否与氧化应激相关还需进一步验证^[19]。机体分泌的抗氧化酶、H₂O₂ 等氧化应激物可对致病菌生存构成威胁^[20], 对致病菌氧化应激的研究可为致病菌感染治疗和预防提供理论依据。

2 侵入宿主细胞后致病菌sRNA调节自身基因适应胞内环境

2.1 鼠伤寒沙门氏菌浸染人成纤维细胞

在沙门氏菌浸染人成纤维细胞的研究中发现 84 个 sRNAs 表达发生明显变化, 其中在胞内菌非增殖阶段上调的基因有 6 个, 包括 *IsrA*、*IsrG*、*IstR-2*、*RyhB-1*、*RyhB-2* 和 *RseX*, 而 *DsrA*、*GlmZ*、*IsrH-1*、*IsrI*、*SraL*、*SroC* 等的表达被抑制; 对 *RyhB-2* 的深入研究发现该 sRNA 能够调节未知蛋白 YeaQ, 与 sRNA *RyhB-1* 共同减缓宿主细胞内部致病菌的生长^[21]。在沙门氏菌入侵宿主细胞阶段, 沙门氏菌致病岛 1 (*SPI1*) 编码的 III 型分泌系统 (T3SS) 中的毒力效应蛋白可以使宿主细胞骨架重排, 导致沙门氏菌入侵宿主细胞。一旦致病菌进入宿主细胞内部, 由于致病菌生存和增殖的需要, 沙门氏菌致病岛 2 (*SPI2*) 开始激活, 编码另一套 T3SS, 这两个 T3SS 的表达对致病菌入侵和在细胞内部生存至关重要^[22]。近期对跨越 29 个肠道菌基因组的 280 个沙门氏菌 sRNAs 进行检测发现, 有 176 个是沙门氏菌特异性 sRNAs, 其中有 13 个与 *SPI1* 和 *SPI2* 基因表达相关^[23-24]。沙门氏菌感染巨噬细胞实验中对 RNA 进行测序发现, 感染前后 280 个 sRNAs 中有 34 个上调, 119 个下调, 其中有 246 个是致病菌入侵宿主细胞后表达, 表明 sRNA 在致病菌入侵宿主后有重要调控作用^[25-27]。

2.2 李斯特氏菌感染巨噬细胞

李斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*) 是形成李氏杆菌病的主要致病菌, 人类感染死亡率很高。它能够在脊椎和无脊椎动物宿主细胞基质内繁殖引起细胞骨架破坏。巨噬细胞内部的李斯特氏菌与外部李斯特氏菌的 cDNAs 对比分析发现了 150 个调节 sRNAs, 有 71 个未见报道, 其中包括反式编码 sRNAs (trans-sRNAs) 在内有 29 个 sRNAs 在致病菌入侵宿

主细胞后特异性表达。经鉴定在巨噬细胞内部的致病菌成长阶段, *rli31*、*rli33-1* 和 *rli50* 高效表达, 相应的突变株在小鼠和昆虫的感染实验中表现出生长缓慢的特点。以上结果揭示出致病菌在宿主细胞内生长阶段的一个显著特点是大量的 sRNA 表达^[28]。下一步研究将集中在这几种 sRNAs 靶点的鉴定上, 揭示致病菌由细胞外入侵到细胞内的调节触发机制。

2.3 鼠疫杆菌感染人巨噬细胞

鼠疫杆菌 (*Yersinia pestis*) 是引起暴发性鼠疫的致病菌, 主要通过跳蚤和哺乳动物传染给人类, 肺炎性鼠疫是病原菌在肺部繁殖感染引起的最主要疾病形式。利用高通量测序技术对 *Y. pestis* 感染人巨噬细胞系 THP-1 后的转录分析发现, 与入侵前相比, 检测到 37 个新的 sRNAs 和 143 个已知 sRNAs 表达的变化。其中, Hfq 依赖的 sRNA *Ysr170* 表达量显著高于入侵前, 而且沉默 *Ysr170* 会降低致病菌的感染效率以及在各种生存压力下的生存率。实验不仅对鼠疫杆菌中的 sRNA 进行了检测, 而且分析了 *Ysr170* 的二级结构以及在抗生素影响下二级结构的变化, 为以后构建小分子物质抑制 sRNA 功能打下了基础^[29]。

2.4 立克次氏体感染人血管内皮细胞

立克次氏体 (*Rickettsia prowazekii*) 是地中海斑疹热的主要致病菌, 通过蜱虫传播。在感染的人微血管内皮细胞中发现 13 个 trans-sRNAs、22 个顺式编码 sRNAs (cis-sRNAs)、4 个核糖开关 (riboswitch) sRNAs, 其中有 4 个新的独立表达的 trans-sRNAs (*Rc_sR31*、*Rc_sR33*、*Rc_sR35* 和 *Rc_sR42*) 被证实。蜱虫细胞和感染后的人微血管细胞对比分析发现, 两者 sRNA 表达情况不同, 微血管细胞内立克次氏体的 *Rc_sR35* 和 *Rc_sR42* 表达明显增高, 而 *Rc_sR31* 和 *Rc_sR33* 却在同一水平。通过对 *Rc_sR42* 的靶点进行预测, 确定了它能和 mRNA *cydA* 相互作用, 但是具体作用机制没有揭示, 因此, 开展 sRNA 对立克次氏体的生存、环境适应和致病性的机制研究非常必要^[30]。

3 致病菌sRNA调控宿主基因

3.1 sRNA通过细菌外膜囊泡调控宿主细胞

宿主和病原菌相互作用的一个重要机制是通过细菌外膜囊泡 (OMV) 介导的宿主免疫应答。OMV 是细菌外膜持续分泌的球状微粒, 直径 50~250 nm, 由脂质、蛋白质和脂多糖构成。研究发现包括绿脓

杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 在内的很多革兰氏阴性菌的 OMVs 里面含有核酸。OMVs 功能涉及到菌体感应, 能够杀死其他细菌或者促进细菌增殖, 而且能够向宿主细胞传递毒力因子和毒素, 调节宿主免疫反应^[31-32]。革兰氏阴性致病菌 OMVs 具有开发为疫苗的潜力, 可作为抗原呈递载体, 用作癌症疫苗, 或作为佐剂等。OMVs 作为无生命非复制性疫苗具一定安全性, 且含多种抗原, 具有良好的免疫原性, 成为未来疫苗开发的热门研究对象^[33]。绿脓杆菌 RNA-Seq 分析发现, OMVs 内部含有大量 sRNA, 且经过 RNA 酶处理后发现 OMVs 可以保护 sRNA 不被消化。生物信息学预测这些 sRNA 可能的靶点发现, 它们能够和人细胞内的 mRNA 形成稳定的二级结构。通过绿脓杆菌人支气管上皮细胞感染实验对感染的细胞进行 RNA-Seq 测序, 与细菌基因组比对后发现存在相应的 sRNAs 信号, 证明 sRNA 可以通过 OMVs 传递到宿主细胞; 共检测到 6 个 sRNAs, 其中 *sRNA52320* 是传递量最多的 sRNA。*sRNA52320* 能够抑制人气道表皮细胞 IL-8 的分泌。在小鼠肺感染实验中, *sRNA52320* 能够抑制 KC 细胞因子和中性粒分泌^[34]。在霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*) 研究中发现, OMVs 中有毒力因子 OmpU 帮助细菌免受补体调节系统的伤害^[35]。此外, OMVs 能够抑制人 CD4⁺ T 细胞的活性和增殖, 引起免疫抑制^[36-38]。虽然 OMVs 中 sRNA 的发现为致病菌免疫治疗提供了新的方向, 但是由于具体的 sRNA 作用靶点以及作用机制没有被证实, sRNA 的研究依然需要继续探索。

3.2 sRNA通过毒力蛋白调控宿主细胞

免疫系统依靠复杂的基因表达程序抵抗致病菌的入侵, 其转录和转录后调控机制已被大量研究。转录机制研究发现细胞免疫系统可以有效地组织关键基因表达做好免疫防御。免疫系统主要依赖白细胞、吞噬细胞、树突状细胞中特殊的 Toll 样受体、趋化因子、细胞激素等发挥功能^[39]。在病原菌和宿主相互作用过程中, sRNA 对靶标的调节影响了宿主细胞内基因的表达。研究人员用绿色荧光蛋白标记沙门氏菌入侵 HeLa 细胞, 2、4、8、16 和 24 h 感染后, 通过细胞分选技术筛选出细胞内部沙门菌数平均 10~75 的细胞。提取菌体和宿主细胞 RNA 进行高通量 RNA 测序, 对 145 个已知 sRNAs 和 189 个候选 sRNAs 进行检测发现, 沙门氏菌入侵 2 h 后很多 sRNA 的表达就被诱导升高 10 倍以上。与 Fe 代谢有关的 *RyhB* 和 *IsrE*, 以及与菌体表面蛋白相

关的 *MicA/L*、*RybB* 和 *OmrA/B* 的表达被激活; 此外, 沙门氏菌入侵 HeLa 细胞后, *SPII* 表达受到抑制, *SPI2* 表达增加, 相应地 *InvR* 和 *DapZ* 表达受到抑制, *MgrR* 被激活。其中 *PinT* 表达量升高 100 倍。对 *PinT* 的深入研究发现, 它是迄今为止唯一一个能同时调节 *SPII* 和 *SPI2* 两套毒力基因表达的 sRNA。构建的 *ΔpinT* 菌株侵染实验发现, *PinT* 能够抑制编码 *SPII* 效应蛋白的 *SopE* 和 *SopE2* mRNA 的转录, 而 *SopE* 和 *SopE2* 是鸟苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchanging factors, GEFs), 能够刺激先天免疫反应; 同时, *PinT* 还能够通过调节 *SPI2* 基因表达抑制信号转导和转录激活效应子 3 (STAT3) 的磷酸化, 从而抑制免疫基因表达。入侵 HeLa 细胞实验中发现 JAK-STAT 信号通路和 IL-8 分泌系统表达差异最为明显, JAK-STAT 信号通路是一条由细胞因子刺激的信号转导通路, 参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程。抑制 JAK-STAT 信号通路和 IL-8 分泌系统会明显减弱宿主细胞的免疫反应, 但是具体的机制需要进一步确定。此外, RNA 测序还发现宿主细胞的线粒体基因表达发生变化, 氧化磷酸化通路相关基因的 mRNA 过量表达, 致病菌 sRNA 是否也参与调节线粒体基因表达也需要进一步研究^[26, 40]。

4 展望

目前的研究已表明在致病菌与宿主的相互作用中, sRNA 发挥了非常重要的调控作用, 致病菌 sRNA 不仅可以调节病菌的环境适应性, 还可以调控病菌毒力, 甚至调控宿主相关基因表达来促进其完成入侵。因此, 致病菌 sRNA 可以作为抗菌治疗的新靶标。OMVs 能够激活免疫系统, OMVs 中 sRNA 的发现将使其有望成为候选疫苗。

但是 sRNA 各方面的研究仍然停留在现象层面, 没有对 sRNA 作用机制做出准确详细的表述, 例如, 致病菌在遇到外界环境变化时是如何激活 sRNA 表达的; 致病菌 sRNA 是否可以直接进入宿主细胞, 如何进入以及进入后如何调节宿主靶点。同时, 细菌和宿主相互作用过程中 T3SS 系统发挥重要作用, 细菌通过 T3SS 向宿主传递毒力因子。如沙门氏菌通过 T3SS 向肠上皮细胞传递特殊蛋白 PipA、GogA 和 GtgA 作用于 NF- κ B 信号通路抑制其活性并引发炎症^[41]。最新研究发现 sRNA 能直接影响宿主靶基因的表达^[36], 那么细菌 sRNA 是否也能通过 T3SS 进入宿主内部, 进而调控宿主机能呢?

此外, 对含有细菌 sRNA 的 OMVs 产生的机制并不是很清楚, 这些都需要进一步研究^[37]。

总之, 在细菌进入宿主体内、面对宿主复杂内环境, 到入侵宿主细胞所需要的基因表达调控以及对宿主细胞基因表达的过程中举足轻重, 然而对 sRNA 的研究却还不够深入。本文介绍了 sRNA 在致病菌与宿主相互作用过程中的调控作用, 可为致病菌 sRNA 的深入研究以及进一步阐明致病菌的致病机制提供有益参考。

[参 考 文 献]

- [1] 李娜, 张智, 王岱. 病原菌非编码sRNA的功能及研究新方法. 中国生物化学与分子生物学报, 2017, 33: 214-9
- [2] Zhao Y, Li H, Hou Y, et al. Construction of two mathematical models for prediction of bacterial sRNA targets. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 372: 346-50
- [3] 王立贵, 应晓敏, 曹源, 等. sRNASVM——基于SVM方法构建大肠杆菌sRNA预测模型. 生物物理学报, 2009, 25: 287-93
- [4] Liu S, Tao Y, Yu L, et al. Analysis of small RNAs in *Streptococcus mutans* under acid stress—a new insight for caries research. Int J Mol Sci, 2016, 17:1529
- [5] Hu TN, Zheng W, Li SH, et al. Changes in expressions of sRNA SpR19 and its potential target GroEL in *Streptococcus mutans* strains with different cariogenicity cultured under different pH conditions. J South Med Univ, 2017, 37: 802-6
- [6] Wang L, Yang G, Qi L, et al. A novel small RNA regulates tolerance and virulence in *Shigella flexneri* by responding to acidic environmental changes. Front Cell Infect Microbiol, 2016, 6: 24
- [7] 王育伟, 吴文达, 施志玉, 等. 脱氧雪腐镰刀菌烯醇对大鼠胃液组成的影响. 南京农业大学学报, 2017, 40: 320-4
- [8] Zhukova A, Fernandes LG, Hugon P, et al. Genome-wide transcriptional start site mapping and sRNA identification in the pathogen *Leptospira interrogans*. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 10
- [9] Sledjeski DD, Gupta A, Gottesman S. The small RNA, *DsrA*, is essential for the low temperature expression of RpoS during exponential growth in *Escherichia coli*. EMBO J, 1996, 15: 3993-4000
- [10] Cayrol B, Hwang W, Busi F, et al. Tracking bacterial riboregulation by *DsrA* noncoding RNA. Biophys J, 2012, 102: 646a
- [11] Lalaouna D, Masse E. The spectrum of activity of the small RNA *DsrA*: not so narrow after all. Curr Genet, 2016, 62: 261-4
- [12] Popitsch N, Bilusic I, Rescheneder P, et al. Temperature-dependent sRNA transcriptome of the Lyme disease spirochete. BMC Genomics, 2017, 18: 28
- [13] 张涛, 李玖军, 刘春峰, et al. 细菌性血流感染患儿发热程度与预后的关系. 中国当代儿科杂志, 2017, 19: 560-3
- [14] Perez-Reytor D, Plaza N, Espejo RT, et al. Role of non-coding regulatory RNA in the virulence of human pathogenic vibrios. Front Microbiol, 2017, 7: 2160
- [15] Tronnet S, Garcie C, Brachmann AO, et al. High iron supply inhibits the synthesis of the genotoxin colibactin by pathogenic *Escherichia coli* through a non-canonical Fur/RyhB-mediated pathway. Pathog Dis, 2017, 75: ftx066
- [16] 孙红启. 铁载体和铁离子对细菌生长过程的影响[D]. 济南: 山东大学, 2008
- [17] Calderon IL, Morales EH, Collao B, et al. Role of *Salmonella* Typhimurium small RNAs RyhB-1 and RyhB-2 in the oxidative stress response. Res Microbiol, 2014, 165: 30-40
- [18] 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
- [19] Lu P, Wang Y, Zhang Y, et al. RpoS-dependent sRNA *RgsA* regulates Fis and AcpP in *Pseudomonas aeruginosa*. Mol Microbiol, 2016, 102: 244-59
- [20] 吕银凤, 李姝汶, 胡雪梅, 等. 细菌性阴道病阴道内环境氧化应激状况. 中国优生优育, 2013, 19: 273-7
- [21] Ortega AD, Gonzalo-Asensio J, Garcia-del Portillo F. Dynamics of *Salmonella* small RNA expression in non-growing bacteria located inside eukaryotic cells. RNA Biol, 2012, 9: 469-88
- [22] Hannemann S, Gao B, Galan JE. *Salmonella* modulation of host cell gene expression promotes its intracellular growth. PLoS Pathog, 2013, 9: e1003668
- [23] Bruno VM, Hannemann S, Lara-Tejero M, et al. *Salmonella* Typhimurium type III secretion effectors stimulate innate immune responses in cultured epithelial cells. PLoS Pathog, 2009, 5: e1000538
- [24] 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: 1977-89
- [25] Aune TM, Spurlock CF 3rd. Long non-coding RNAs in innate and adaptive immunity. Virus Res, 2016, 212: 146-60
- [26] Westermann AJ, Foerstner KU, Amman F, et al. Dual RNA-seq unveils noncoding RNA functions in host-pathogen interactions. Nature, 2016, 529: 496-501
- [27] Srikumar S, Kroger C, Hebrard M, et al. RNA-seq brings new insights to the intra-macrophage transcriptome of *Salmonella* Typhimurium. PLoS Pathog, 2015, 11: e1005262
- [28] Mraheil MA, Billion A, Mohamed W, et al. The intracellular sRNA transcriptome of *Listeria monocytogenes* during growth in macrophages. Nucleic Acids Res, 2011, 39: 4235-48
- [29] Li N, Hennelly SP, Stubben CJ, et al. Functional and structural analysis of a highly-expressed *Yersinia pestis* small RNA following infection of cultured macrophages. PLoS One, 2016, 11: e0168915
- [30] Narra HP, Schroeder CL, Sahni A, et al. Small regulatory RNAs of *Rickettsia conorii*. Sci Rep, 2016, 6: 36728
- [31] Fass E, Groisman EA. Control of *Salmonella* pathogenicity island-2 gene expression. Curr Opin Microbiol, 2009, 12: 199-204

- [32] Bustamante VH, Martinez LC, Santana FJ, et al. HilD-mediated transcriptional cross-talk between SPI-1 and SPI-2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 14591-6
- [33] Hickey CA, Kuhn KA, Donermeyer DL, et al. Colitogenic bacteroides thetaiotaomicron antigens access host immune cells in a sulfatase-dependent manner via outer membrane vesicles. *Cell Host Microbe*, 2015, 17: 672-80
- [34] Colgan AM, Kroger C. The impact of 18 ancestral and horizontally-acquired regulatory proteins upon the transcriptome and sRNA landscape of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *PLoS Genet*, 2016, 12: e1006258
- [35] MacDonald IA, Kuehn MJ. Offense and defense: microbial membrane vesicles play both ways. *Res Microbiol*, 2012, 163: 607-18
- [36] Koeppen K, Hampton TH, Jarek M, et al. A novel mechanism of host-pathogen interaction through sRNA in bacterial outer membrane vesicles. *PLoS Pathog*, 2016, 12: e1005672
- [37] 易洁, 刘青, 孔庆科. 革兰氏阴性菌外膜囊泡作为亚单位疫苗的研究进展. *微生物学报*, 2016, 56: 911-21
- [38] Aung KM, Sjostrom AE, von Pawel-Rammingen U, et al. Naturally occurring IgG antibodies provide innate protection against *Vibrio cholerae* bacteremia by recognition of the outer membrane protein U. *J Innate Immun*, 2016, 8: 269-83
- [39] Jones C, Sadarangani M, Lewis S, et al. Characterisation of the immunomodulatory effects of meningococcal Opa proteins on human peripheral blood mononuclear cells and CD4+ T cells. *PLoS One*, 2016, 11: e0154153
- [40] Pathirana RD, Kaparakis-Liaskos M. Bacterial membrane vesicles: biogenesis, immune regulation and pathogenesis. *Cell Microbiol*, 2016, 18: 1518-24
- [41] Sun H, Kamanova J, Lara-Tejero M, et al. A family of *Salmonella* type III secretion effector proteins selectively targets the NF- κ B signaling pathway to preserve host homeostasis. *PLoS Pathog*, 2016, 12: e1005484