

细菌 sRNA 与群体感应系统相互作用的研究进展

张香美* 许冬倩 闫洪波

(河北经贸大学生物科学与工程学院 河北 石家庄 050061)

摘要: 细菌 sRNA 是一类长度在 40–500 nt 之间的非编码 RNA, 在细菌细胞感应外界环境压力变化、控制基因表达方面发挥着重要的作用。本文综述了细菌 sRNA 与群体感应系统相互作用在调控基因表达方面的研究进展, 对揭示细菌错综复杂的代谢调控过程, 以及了解细菌对外界环境变化的响应机制具有十分重要的意义。

关键词: 细菌 sRNA, 群体感应系统, 基因表达调控, 环境压力

Research progress on interaction between bacterial sRNA and quorum sensing system

ZHANG Xiang-Mei* XU Dong-Qian YAN Hong-Bo

(College of Biology Science and Engineering, Hebei University of Economics and Business, Shijiazhuang, Hebei 050061, China)

Abstract: Bacterial sRNA is a class of noncoding RNA with 40–500 nucleotides in length. sRNA plays important roles in regulating gene expressions in response to diverse stresses in the environment. In this paper, we reviewed the progress of the research on the interaction between bacterial sRNA and quorum sensing system, which may be of great significance in revealing the intricate metabolic processes of bacteria, as well as understanding the mechanism of bacterial response to changes in the environment.

Keywords: Bacterial sRNA, Quorum sensing system, Regulation of gene expression, Environmental stress

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 31471707); Intramural Scientific Research Program of Hebei University of Economics and Business (No. 2014KYY11); Science and Technology Research Program of Hebei Colleges and Universities (No. ZD20131091)

*Corresponding author: E-mail: zxmwshw@sohu.com

Received: September 24, 2015; **Accepted:** December 14, 2015; **Published online** (www.cnki.net): January 07, 2016
基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 31471707); 河北经贸大学校内科研基金项目(No. 2014KYY11); 河北省高等学校科学技术研究项目(No. ZD20131091)

*通讯作者: E-mail: zxmwshw@sohu.com

收稿日期: 2015-09-24; **接受日期:** 2015-12-14; **优先数字出版日期**(www.cnki.net): 2016-01-07

温度、pH、渗透压以及营养缺乏等各种环境压力往往会影响细菌的代谢过程,为适应变化的环境,细菌进化出多种响应环境刺激的调控系统或调控因子,如群体感应系统、sRNA、 σ 因子等以调节基因的表达。

1 细菌 sRNA 概述

细菌 sRNA 即 Small RNA 或非编码 RNA (Noncoding RNA),是普遍存在于细菌中的一类长度在 40–500 nt 之间的 RNA 分子。目前发现的细菌 sRNA 主要位于基因间区^[1],但也有位于编码基因 5' 和 3'UTR 区的报道^[1]。

在 20 世纪就掀起了识别非编码 sRNA 的研究热潮^[2-3]。早期的 sRNA 主要是通过总 RNA 放射标记法、免疫共沉淀法或者遗传分析方法发现的。随着生物信息学和分子生物学的发展,以及大量细菌基因组测序工作的完成,多种用于系统地发现和研 究 sRNA 的方法被提出,主要包括:计算机预测、微阵列方法、鸟枪克隆方法以及 SELEX (Systematic evolution of ligands by exponential enrichment)等方法。新近发展起来的高通量测序技术,如基因组 Tiling 分析、原核链特异性转录组测序等,为有效检测细菌 sRNA 并研究其特点提供了方便,大大加快了 sRNA 研究的进程。

目前,对 sRNA 的发掘多集中于致病菌,对有益菌 sRNA 的研究尚鲜有报道。

1.1 细菌 sRNA 的分类

sRNA 主要通过 与靶基因 5'UTR 结合调控翻译或改变 mRNA 的稳定性,实现对靶标基因的表达调控。此外,sRNA 还可以与蛋白质结合影响靶标蛋白质的生物活性。按照 sRNA 发挥生物学功能的形式,可以把细菌中的 sRNA 分为 3 种类型:(1)行使管家功能的 sRNA,如 4.5S RNA、tmRNA 以及 RNase P RNA;(2)与蛋白结合的调控 sRNA,如 6S RNA、CsrB、CsrC、RsmX、RsmY 和 RsmZ 等;(3)与靶 mRNA 相互作用的调控 sRNA,如 SgrS、

RyhB、MicA、OxyS 等。

1.2 细菌 sRNA 的生理功能

作为一种新型的环境压力应答调节元件,细菌 sRNA 可以随着生长和环境的改变而变化,每种环境胁迫因子至少和某一种 sRNA 相关,例如低温、营养缺乏或者应激等均可导致不同 sRNA 的表达^[4]。与蛋白质调节因子相比,sRNA 可以快速合成和降解,所以在细菌需要快速反应时,用 sRNA 进行调控比用蛋白质调控更为有利^[5]。Geissmann 等^[6]对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) sRNA 的研究发现:大多数 sRNA 会随着氧气、温度、渗透压、pH 值等生长环境的不同而发生改变。另据报道^[7],sRNA 的表达水平还会随着恶臭假单胞菌 (*Pseudomonas putida*)生长温度的不同而发生变化。

细菌 sRNA 主要是通过感知生存条件的改变而对质粒复制、噬菌体发育、压力反应、群体感应、细菌毒性、碳代谢和铁的动态平衡调节等进行精细调控^[8-9],它可将环境改变信号传导到细菌细胞内有关基因,通过上调或下调靶基因的表达来适应变化的环境。

在低温环境压力下,大肠杆菌(*Escherichia coli*)小调控 RNA DsrA 可以与 *rpoS* mRNA 的 5'UTR 通过碱基配对结合,激活 RpoS 蛋白的翻译。另一方面,DsrA 还可保护 *rpoS* mRNA,防止其被 RNase E 降解^[10]。作为细菌的一个调控因子,RpoS 启动一系列下游基因的表达,使细菌适应不利的环境,降低繁殖速度,进入稳定生长期。

E. coli MicA 通过与群体感应系统 PhoPQ 的 mRNA 碱基配对,感应 Mg^{2+} 浓度的变化,并与其他调控系统相互关联^[11]。作为调控网络的一部分,*E. coli* 6S RNA 调节一些关键的调控子,包括 *relA*、*crp* 和翻译装置,当营养缺乏时,放大全局响应^[11]。

1.3 sRNA 的应用

作为一种重要的基因表达调控工具,sRNA 在真核生物中得到了广泛应用。随着微生物中 sRNA 的不断发现及其调控机制的逐渐明确,新近开发的

人工 sRNA 在微生物代谢工程方面也展现出了巨大优势。姚元锋等^[12]通过对负调控大肠杆菌 L-酪氨酸生物合成途径的碳贮藏调控因子 *csrA* 基因的 sRNA 进行人工设计和筛选,分析其对 L-酪氨酸合成的影响。结果表明,所设计的 sRNA 能有效提高 L-酪氨酸的合成。

VrrA 是存在于霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)中的一种 sRNA。Song 等^[13]研究发现,VrrA 通过与 *rbmC* 转录物 5'非翻译区结合负调控 *rbmC* 翻译,因此在 *V. cholerae* 中,可利用 VrrA 对生物被膜基质组分 RbmC 蛋白的合成进行调控。

鼠伤寒沙门菌(*Salmonella typhimurium*)的 sRNA MicF^[14],在 Hfq 蛋白协助下可调节脂多糖合成过程中起关键作用的类脂 A 修饰酶的合成,因此可以利用 MicF 来调节脂多糖的合成。

sRNA 作为一种有效的代谢调节工具,在提高代谢产物产量以及微生物细胞工厂的构建上必将有着更广阔的应用前景。利用 sRNA 调控来避免环境条件对生物活性化合物合成的影响也不失为一个好的策略。

2 群体感应调控

在细菌生长过程中,能够释放特定信号分子,使其感知菌群密度变化,当信号分子随细胞密度的增加积累到一定浓度阈值时,信号分子与受体蛋白结合,引起受体蛋白构象或基团的变化,进而启动一系列基因的表达,以调节菌体的群体行为,这种现象称为群体感应^[15] (Quorum sensing, QS),这类信号分子称为自诱导物(Autoinducer, AI)。

QS 系统是一个细菌与细菌在种内或者种间,通过信号分子彼此感知、交流、相互协调的系统,参与细菌生物发光、质粒转移、抗生素合成、细菌素合成^[16]、生物被膜形成及毒力因子表达等许多重要生物学功能的调节。虽然不同物种之间的 QS 系统组分有很大差异,但所有已知的 QS 系统的功能相似。按 QS 系统内调节蛋白的组成不同可将 QS 系统分为 LuxI/LuxR 型、LuxS/AI-2 型、LasI/LasR

型、RhlI/RhlR 型、GacS/GacA 型、AgrC/AgrA 型等多种类型^[17-18];按 QS 信号分子的不同又可将其分为酰基高丝氨酸内酯介导型、AIP 介导型、AI-2/LuxS 型、AI-3/QseC 型 QS 系统等。

群体感应调控是一个依据细胞密度来调节基因表达的过程,通常 QS 系统运用许多不同的基因调控机制来实现这一功能,如 σ 因子、sRNA 调控等,使细菌能够适应环境并对环境变化快速做出响应^[19]。

环境因子影响着 AI 分子的产生、释放及其稳定性^[20],对群体感应的启动起着至关重要的作用。我们的研究发现,乳杆菌细菌素的合成受到 QS 调控^[21-23],环境因子,如温度、pH、乙醇、NaCl 等可以通过影响 QS 信号分子 PlnA 的诱导活性影响乳杆菌细菌素的合成^[24],但具体机制尚不清楚。在许多 QS 调控中,AI 分子对基因表达的启动是由多种 sRNA 决定的^[25]。

细菌的 QS 系统存在许多反馈回路,然而这些反馈回路如何控制信号处理仍然还不十分清楚。Liu 等^[26]的研究结果表明,sRNA(Qrr)与 AIs、LuxO、LuxU、LuxR 相互交织组成调控网络,不同的反馈在调控过程中都起着类似开关的作用,对哈氏弧菌(*V. harveyi*)的信号传导进行精确控制。是否有 sRNA 参与了乳杆菌 QS 系统对细菌素合成的调控尚未见报道。

3 群体感应系统与 sRNA 相互作用调控基因表达

通过对 sRNA 启动子区域的检测发现了感应调节子结合位点的存在^[27-28],Reichenbach 等则发现 sRNA 基因与 QS 系统编码基因共定位^[29],Mandin 等^[30]通过筛选多拷贝 sRNA 启动子与 *lacZ* 报告基因融合载体差异表达基因文库也发现一些 QS 与 sRNA 相互关联,这都提示 sRNA 与 QS 系统的功能具有相关性。研究 QS 与 sRNA 的相互作用关系,揭示细菌代谢调控过程已成为广大科研人员的一个重点研究领域^[19,31]。

sRNA 在 QS 调控过程中扮演着多种角色。越来越多的研究都表明 sRNA 可以和 QS 系统交互作用, 形成广泛的调控网络, 多方面多层次地调节细菌的多种生理功能。通常情况下, sRNA 是 QS 系统和靶基因之间相互联系的桥梁和纽带, 一些细菌的 QS 系统通过直接调控 sRNA 调控目的基因的表达, 而另外一些细菌的 QS 系统则受到 sRNA 调控。

3.1 细菌 QS 系统通过调控 sRNA 调控靶基因表达

sRNA 是 QS 系统调控子的重要组成部分, 越来越多的 QS 系统调控子中被证实存在 sRNA^[5]。 *E. coli* K12 已知的 30 个 QS 系统操纵子中就发现有 6 个含有 sRNA。许多细菌的 QS 系统通过调控 sRNA 来调控靶基因的表达^[19], 如 *P. aeruginosa*、*V. harveyi*、*V. cholerae*, 这些 QS 系统的感应调节子通过与 sRNA 启动子的结合激活或抑制 sRNA 的表达, 进而在转录后水平激活或抑制靶 mRNA 或蛋白质。

铜绿假单胞菌 (*P. aeruginosa*) 的 QS 系统 (GacS/GacA) 通过调控 RsmY、RsmZ 和 RgsA 三种 sRNA 的表达, 调节 RsmA 蛋白所调控的胞外多糖基因 Pel/Psl 的表达^[32-34]。GacS/GacA 通过调控 RsmY/RsmZ 调控 Pel/Psl 表达见图 1。

V. harveyi 和 *V. cholerae* 的 QS 系统都包含一个

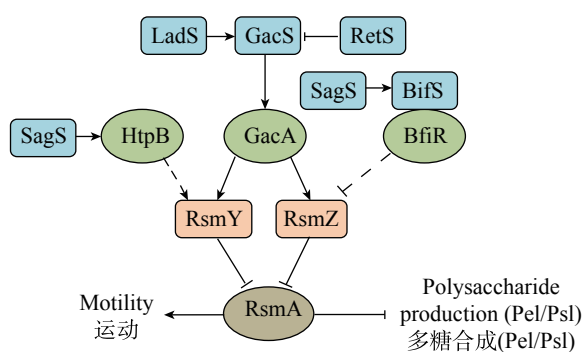


图 1 GacS/GacA 与 RsmY/RsmZ 相互作用调控 Pel/Psl 表达示意图^[34]

Figure 1 Schematic of regulation of Pel/Psl expression by interaction of GacS/GacA with RsmY/RsmZ^[34]

sRNA(Qrr)通路, 通过 Qrr 和蛋白分子伴侣 Hfq 来调节转录调控因子的表达。由于 Qrr 能够对细胞密度的变化快速做出响应, 因此, 弧菌利用 Qrr 抑制高细胞密度(HCD)相关基因的表达, 激活与低细胞密度(LCD)相关基因的表达。对于 *V. harveyi*, 其磷酸化的 QS 组分 LuxO 可以通过激活 Qrr 间接激活与 LCD 相关主转录调节因子 AphA 的翻译, 抑制与 HCD 相关的主转录调节因子 LuxR 的翻译^[35] (图 2)。

维氏固氮菌 (*Azotobacter vinelandii*) 的 QS 系统 GacS/GacA 是合成 PHB 和胞外多糖藻酸盐的重要调控系统。GacA 通过激活 *rsmZ1* 和 *rsmZ2* 来解除藻酸盐合成基因 *algD* mRNA 的翻译抑制^[36]。

我们以 *Lactobacillus paraplantarum* L-ZS9 为研究对象, 通过与 Rfam 基于结构性 Infernal 比对, 找到 255 种候选 sRNA; 通过与 sRNAMap、sRNATarBase 以及 SIPHT 基于序列相似性的 BLAST 比对, 获得 7 种候选 sRNA, 除 sRNAPU0175 外, 其余 6 种均为新发现的 sRNA。这些候选 sRNA 是否介导了乳杆菌细菌素合成的 QS 调控还有待于进一步验证。

研究 sRNA 介导的 QS 调控, 对于阐明 QS 调控机理, 进而对代谢过程进行精细调节具有十分重要的意义。

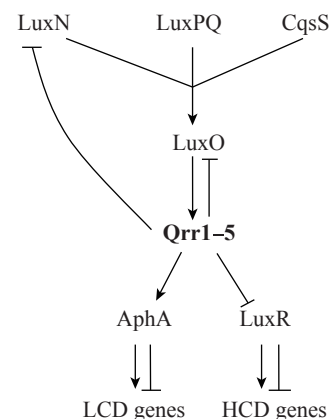


图 2 *V. harveyi* QS 系统通过激活 Qrr 调控靶基因

Figure 2 The *V. harveyi* quorum sensing system regulation of target genes through activation of Qrr

3.2 sRNA 通过调控 QS 系统调控基因表达

一些细菌的 QS 系统受到 sRNA 调控。在许多 QS 系统中, sRNA 通过转录后调控机制直接或间接调节 QS 系统相关基因的表达。已有的研究^[37]表明, QS 系统双组分之一感应调节蛋白及其同源蛋白多为细菌 sRNA 调控的目标基因。通过对一些 *Vibrio* spp. 的研究发现, *V. harveyi* 和 *V. cholerae* 都包含 5 个 sRNA: Qrr1、Qrr2、Qrr3、Qrr4 和 Qrr5, 它们都独立转录, 通过破坏 QS 组分的稳定性, 在转录后水平抑制 *luxO*^[38]。

Rutherford 等^[39]的研究表明, 在低细胞密度时, 活化的 sRNA 促进 *V. cholera* HapR (QS 系统的感应调节蛋白组分) 的降解; 此外, sRNA 还可通过激活毒力转录激活子 AphA 的表达来抑制 HapR 的表达, 促进生物被膜的形成。

V. harveyi 的 sRNA (Qrr) 可以结合到 QS 组分 *luxR* 的 mRNA 上, 发挥调控作用, 破坏其稳定性^[40]。

CyaR (以前称作 RyeE) 则通过负调控 *nadE*、*yqaE*、*ompX* 和 *luxS* 等基因, 使 QS 信号分子 AI-2 产量下降^[38], 进而调控基因表达。

我们采用 IntaRNA 软件(<http://rna.informatik.uni-freiburg.de:8080/IntaRNA.jsp>) 预测分析发现, 多个 *L. paraplantarum* L-ZS9 候选 sRNA 均以调控细菌素合成的 QS 组分 HR_08945 和 HR_08955 为靶基因(待发表), 这些 sRNA 与其预测靶基因之间的对应关系以及它们之间的相互作用机制还有待进一步研究确认。

选取对 QS 系统起调控作用的 sRNA 进行研究, 对于揭示环境条件造成的基因表达变化具有重要的意义。

3.3 sRNA 通过对信息整合精确调控 QS 系统

为了应对不断变化的生存环境, 细菌进化出了一套复杂而有效的机制。QS 系统是一个非常复杂的信号交流系统, 该系统不仅整合来自信号分子的信息, 而且也整合来自其他全局调控子的信息。sRNA 作为全局调控的主要参与者^[17,41], 通过转录后调节直接或间接调控基因的表达。越来越多的研

究表明, QS 系统对信息的整合是由非编码 sRNA 调控的。

Tu 等^[42]的研究发现 *V. harveyi* 的 Qrr 通过整合信息调控 QS, 使 LuxR 呈一定的梯度, 进而实现对 QS 靶基因的差别调控。*V. harveyi* Qrr sRNAs 参与 4 个负反馈调节通路, 包括 LuxR 转录的自抑制、LuxR 激活 *qrr* (2-4) 的表达、LuxO 转录的自抑制以及 Qrr sRNAs 抑制 *luxO* mRNA 的翻译, 从而使无论在低密度条件下还是在高密度条件下 QS 反应均保持高度忠实^[40]。

Feng 等^[43]的研究表明, *V. harveyi* Qrr3 整合信息运用 4 种不同的机制调控其靶标(图 3), 确保 QS 调控处于最佳。

在已报道的大多数 QS 系统中, sRNA 介导的调控通过多种功能性 sRNA 来完成, 这些 sRNA 可能会响应不同的环境信号, 因此, sRNA 介导的调控有助于 QS 系统的弹性调控。sRNAs 可以把来自环境的多种信息整合为一个单一的信号输出, 即 QS 调控子调控^[5], 从而更有效地对靶基因表达进行调控。sRNAs 可以同时作为多个靶基因的全局调控子, 协调多个代谢过程。sRNAs 对于细菌数量、细菌群体的种类、环境信号、代谢状况等信息的整合,

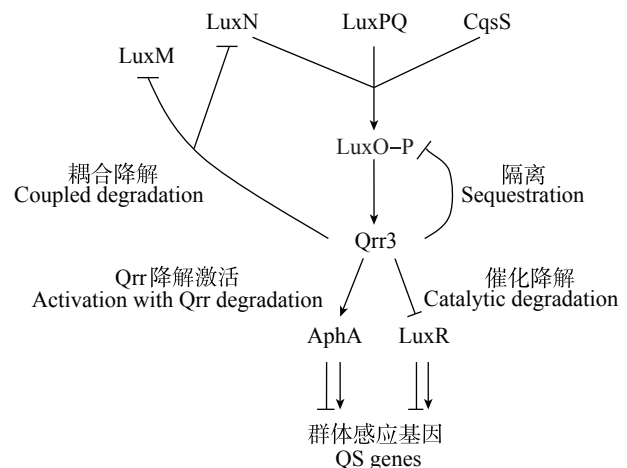


图 3 *V. harveyi* Qrr3 运用 4 种调控机制调控靶 mRNAs 示意图^[43]

Figure 3 Schematic for *V. harveyi* Qrr3 uses four regulatory mechanisms to control target mRNAs^[43]

在调控细菌群体行为时尤为重要^[5]。

sRNA 与 QS 系统相互作用的研究多集中在革兰氏阴性细菌, sRNA 与革兰氏阳性菌 QS 系统相互作用方面的研究仅见于 *S. aureus*^[5]、李斯特菌、链球菌^[44]等少数致病菌或有害菌, sRNA 与乳杆菌等有益菌 QS 系统交互作用的研究则鲜见报道。产细菌素乳杆菌是一类天然食品防腐保鲜剂产生菌, 其细菌素的合成受到温度、pH、盐浓度以及应激等多种环境条件的影响, 鉴于 sRNA 多作为环境胁迫应答的调节元件, 乳杆菌 sRNA 如何与 QS 组分组成调控网络对细菌素的合成进行精细调控是我们关注的重点。

识别响应环境条件变化并与 QS 调控相关的 sRNA, 研究其在基因表达中对环境信号的整合作用, 必将为研究环境条件变化造成的基因表达波动提供大量有用的信息。

4 展望

基于 sRNA 与 QS 系统相互作用研究现状及存在的问题, 我们认为 sRNA 与 QS 系统相互作用的研究工作可从以下几个方面开展: (1) 继续寻找与 QS 相关的新的细菌 sRNA, 尤其是与有益菌 QS 相关的 sRNA。目前虽然已发现多种 sRNA, 但这些 sRNA 多与有害菌或致病菌相关, 与有益菌相关的 sRNA 则鲜有报道, 研究 sRNA 在有益菌代谢中的调控作用, 对于调控代谢过程、提高生物活性代谢产物的产量具有重要意义。(2) 由于 sRNA 的表达受环境影响较大, 某些 sRNA 只在特定的条件下表达, 因此, 寻找在特定环境压力下表达的 sRNA, 研究其在代谢调控中的作用, 对于揭示代谢产物的合成调控机理具有重要意义; 另一方面, 研究环境因子如何调节 sRNA 表达也一直是这一领域的研究热点。(3) 通过生物信息学技术预测 sRNA 的靶标基因或靶结合位点, 分析其可能的调控作用, 继续研究 sRNA 如何调节基因表达, 进一步通过构建 sRNA 突变株和互补株, 分析野生株、突变株和互补株中靶标 mRNA 的表达变化, 验证 sRNA 调控功

能进而研究其具体作用机制。(4) 研究 sRNA 与 QS 系统交互作用, 揭示环境条件对代谢产物合成的影响机制。

相信随着分子生物学实验技术的发展和 sRNA 分子特性研究的深入, 越来越多的 sRNA 分子将会被发现和研究, 必将有利于推进 sRNA 分子参与转录后加工及翻译调控等各个生命过程的研究。研究 sRNA 与 QS 系统的交互作用, 揭示 QS 系统响应环境条件变化的基因表达调控机制, 对于研究环境条件造成的代谢过程的波动, 以便于更精准、更快速地调节代谢过程都具有极为重要的意义。

参考文献

- [1] Hershberg R, Altuvia S, Margalit H. A survey of small RNA-encoding genes in *Escherichia coli*[J]. *Nucleic Acids Research*, 2003, 31(7): 1813-1820
- [2] Massé E, Majdalani N, Gottesman S. Regulatory roles for small RNAs in bacteria[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2003, 6(2): 120-124
- [3] Wassarman KM. Small RNAs in bacteria: diverse regulators of gene expression in response to environmental changes[J]. *Cell*, 2002, 109(2): 141-144
- [4] Repoila F, Gottesman S. Temperature sensing by the *dsrA* promoter[J]. *Bacteriology*, 2003, 185(22): 6609-6614
- [5] Bejerano-Sagie M, Xavier KB. The role of small RNAs in quorum sensing[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2007, 10(2): 189-198
- [6] Geissmann T, Chevalier C, Cros MJ, et al. A search for small noncoding RNAs in *Staphylococcus aureus* reveals a conserved sequence motif for regulation[J]. *Nucleic Acids Research*, 2009, 37(21): 7239-7257
- [7] Fonseca P, Moreno R, Rojo F. *Pseudomonas putida* growing at low temperature shows increased levels of CrcZ and CrcY sRNAs, leading to reduced Crc-dependent catabolite repression[J]. *Environmental Microbiology*, 2013, 15(1): 24-35
- [8] Romby P, Vandenesch F, Wagner EGH. The role of RNAs in the regulation of virulence-gene expression[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2006, 9(2): 229-236
- [9] Storz G, Altuvia S, Wassarman KM. An abundance of RNA regulators[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2005, 74: 199-217
- [10] McCullen CA, Benhammou JN, Majdalani N, et al. Mechanism of positive regulation by DsrA and RprA small noncoding RNAs: pairing increases translation and protects *rpoS* mRNA from degradation[J]. *Journal of Bacteriology*, 2010, 192(21): 5559-5571
- [11] Storz G, Vogel J, Wassarman KM. Regulation by small RNAs in bacteria: expanding frontiers[J]. *Molecular Cell*, 2011, 43(6): 880-891
- [12] Yao YF, Zhao Y, Zhao GR. Artificial sRNAs silencing *csrA* to optimize the production of L-tyrosine in *Escherichia coli*[J]. *China Biotechnology*, 2013, 33(8): 60-65 (in Chinese)
姚元锋, 赵莹, 赵广荣. 人工 sRNAs 沉默 *csrA* 基因以优化大肠杆菌生产 L-酪氨酸[J]. *中国生物工程杂志*, 2013, 33(8): 60-65
- [13] Song TY, Sabharwal D, Wai SN. VrrA mediates Hfq-dependent regulation of OmpT synthesis in *Vibrio cholerae*[J]. *Journal of*

- Molecular Biology, 2010, 400(4): 682-688
- [14] Waters LS, Storz G. Regulatory RNAs in bacteria[J]. Cell, 2009, 136(4): 615-628
- [15] Zhang XM, Li PL. Quorum sensing in class II bacteriocin-producing lactic acid bacteria and its application—a review[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2011, 51(9): 1152-1157 (in Chinese)
张香美, 李平兰. 产 II 类细菌素乳酸菌群体感应及其应用[J]. 微生物学报, 2011, 51(9): 1152-1157
- [16] Rizzello CG, Filannino P, di Cagno R, et al. Quorum-sensing regulation of constitutive plantaricin by *Lactobacillus plantarum* strains under a model system for vegetables and fruits[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2014, 80(2): 777-787
- [17] Lalaouna D, Fochesato S, Sanchez L, et al. Phenotypic switching in *Pseudomonas brassicacearum* involves GacS- and GacA-dependent Rsm small RNAs[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2012, 78(6): 1658-1665
- [18] Rutherford ST, Bassler BL. Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2012, 2(11): a012427
- [19] Hunter GAM. Mediating bacterial communication: the role of small RNA in quorum sensing[D]. Utah: Doctoral Dissertation of the University of Utah, 2013
- [20] Horswill AR, Stoodley P, Stewart PS, et al. The effect of the chemical, biological, and physical environment on quorum sensing in structured microbial communities[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2007, 387(2): 371-380
- [21] Zhang XM, Shang N, Zhang X, et al. Role of *plnB* gene in the regulation of bacteriocin production in *Lactobacillus paraplantarum* L-XM1[J]. Microbiological Research, 2013, 168(5): 305-310
- [22] Zhang XM, Liu GR, Zhao B, et al. New insight into the regulation of class II bacteriocin production by quorum sensing in *Lactobacillus pentosus* 31-1[J]. African Journal of Microbiology Research, 2012, 6(15): 3582-3588
- [23] Zhang XM, Li PL. Bioinformatics analysis of the *plnBCD* gene from *Lactobacillus paraplantarum* L-XM1[J]. Journal of China Agricultural University, 2014, 19(3): 175-179 (in Chinese)
张香美, 李平兰. 类植物乳杆菌 L-XM1 *plnBCD* 基因的生物信息学分析[J]. 中国农业大学学报, 2014, 19(3): 175-179
- [24] Zhang XM, Li PL. Effects of PlnA on bacteriocin production in *Lactobacillus paraplantarum*: influence of environmental factors[J]. Microbiology China, 2013, 40(9): 1624-1630 (in Chinese)
张香美, 李平兰. 环境因素对 PlnA 诱导类植物乳杆菌产生细菌素效果的影响[J]. 微生物学通报, 2013, 40(9): 1624-1630
- [25] 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*[J]. Cell, 2004, 118(1): 69-82
- [26] Liu X, Zhou PP, Wang RQ. Small RNA-mediated switch-like regulation in bacterial quorum sensing[J]. IET Systems Biology, 2013, 7(5): 182-187
- [27] Moon K, Gottesman S. A PhoQ/P-regulated small RNA regulates sensitivity of *Escherichia coli* to antimicrobial peptides[J]. Molecular Microbiology, 2009, 74(6): 1314-1330
- [28] Göpel Y, Lüttmann D, Heroven AK, et al. Common and divergent features in transcriptional control of the homologous small RNAs GlmY and GlmZ in *Enterobacteriaceae*[J]. Nucleic Acids Research, 2011, 39(4): 1294-1309
- [29] Reichenbach B, Göpel Y, Görke B. Dual control by perfectly overlapping σ^{54} - and σ^{70} -promoters adjusts small RNA GlmY expression to different environmental signals[J]. Molecular Microbiology, 2009, 74(5): 1054-1070
- [30] Mandin P, Gottesman S. Integrating anaerobic/aerobic sensing and the general stress response through the ArcZ small RNA[J]. The EMBO Journal, 2010, 29(18): 3094-3107
- [31] Zhao XN. Non-coding small RNAs regulate multiple mRNA targets to control the *Vibrio cholerae* quorum sensing response[D]. Georgia: Doctoral Dissertation of Georgia Institute of Technology, 2013
- [32] Göpel Y, Görke B. Rewiring two-component signal transduction with small RNAs[J]. Current Opinion in Microbiology, 2012, 15(2): 132-139
- [33] Brencic A, McFarland KA, McManus HR, et al. The GacS/GacA signal transduction system of *Pseudomonas aeruginosa* acts exclusively through its control over the transcription of the RsmY and RsmZ regulatory small RNAs[J]. Molecular Microbiology, 2009, 73(3): 434-445
- [34] Chambers JR, Sauer K. Small RNAs and their role in biofilm formation[J]. Trends in Microbiology, 2013, 21(1): 39-49
- [35] Shao Y, Feng LH, Rutherford ST, et al. Functional determinants of the quorum-sensing non-coding RNAs and their roles in target regulation[J]. The EMBO Journal, 2013, 32(15): 2158-2171
- [36] Hernandez-Eligio A, Moreno S, Castellanos M, et al. RsmA post-transcriptionally controls PhbR expression and polyhydroxybutyrate biosynthesis in *Azotobacter vinelandii*[J]. Microbiology, 2012, 158(Pt 8): 1953-1963
- [37] Marx P, Nuhn M, Kovács M, et al. Identification of genes for small non-coding RNAs that belong to the regulon of the two-component regulatory system CiaRH in *Streptococcus*[J]. BMC Genomics, 2010, 11(1): 661
- [38] Carter KK, Valdes JJ, Bentley WE. Pathway engineering via quorum sensing and sRNA riboregulators—interconnected networks and controllers[J]. Metabolic Engineering, 2012, 14(3): 281-288
- [39] Rutherford ST, van Kessel JC, Shao Y, et al. AphA and LuxR/HapR reciprocally control quorum sensing in vibrios[J]. Genes & Development, 2011, 25(4): 397-408
- [40] Tu KC, Long T, Svenningsen SL, et al. Negative feedback loops involving small regulatory RNAs precisely control the *Vibrio harveyi* quorum-sensing response[J]. Molecular Cell, 2010, 37(4): 567-579
- [41] Beisel CL, Storz G. Base pairing small RNAs and their roles in global regulatory networks[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2010, 34(5): 866-882
- [42] Tu KC, Bassler BL. Multiple small RNAs act additively to integrate sensory information and control quorum sensing in *Vibrio harveyi*[J]. Genes & Development, 2007, 21(2): 221-233
- [43] Feng LH, Rutherford ST, Papenfort K, et al. A *qrr* noncoding RNA deploys four different regulatory mechanisms to optimize quorum-sensing dynamics[J]. Cell, 2015, 160(1/2): 228-240
- [44] Xia L, Xia W, Li SH, et al. Identification and expression of small non-coding RNA, L10-Leader, in different growth phases of *Streptococcus mutans*[J]. Nucleic Acid Therapeutics, 2012, 22(3): 177-186