

## 金黄色葡萄球菌非编码小 RNA 的研究进展

赵焕强 刘庆中\*

(上海交通大学附属第一人民医院 检验科 上海 201620)

**摘要:** 金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)是困扰全球公共卫生及人类健康的重要病原菌,其引起的各种临床感染与该菌表达的多种毒力因子密切相关,而这些毒力因子表达受到调节性因子的精确调控,在细菌致病机制中发挥着核心作用。非编码小 RNA (Small non-coding RNA, sRNA)是基因表达的一类重要调节因子,可使细菌对环境因素做出反应,调节其应激适应性及毒力因子表达。但到目前为止,仅少数金黄色葡萄球菌 sRNA 的生物学功能得到阐述。本文将针对这些调节性 sRNA 的研究进展作一综述。

**关键词:** 金黄色葡萄球菌, 非编码小 RNA, 基因调控

### Small non-coding RNAs in *Staphylococcus aureus* — a review

ZHAO Huan-Qiang LIU Qing-Zhong\*

(Department of Clinical Laboratory, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201620, China)

**Abstract:** *Staphylococcus aureus* is a leading pathogen threatening global public health. Various clinical infections caused by *S. aureus* are closely related to the expression of many virulence factors. The expression of these virulence factors is precisely regulated by regulatory factors, which have the key role in the pathogenicity of *S. aureus*. Small non-coding RNAs (sRNAs) are important regulatory factors, which can make *S. aureus* respond to environmental changes, and regulate the stress and expression of virulence. However, biological functions have only been elucidated for a few of these sRNAs. In this review, we summarize the recent research progress in *S. aureus* regulatory sRNAs.

**Keywords:** *Staphylococcus aureus*, Small non-coding RNA, Gene regulation

**Foundation item:** Natural Science Foundation of Shanghai (No. 12ZR1425000); National Natural Science Foundation of China (No. 81371872)

\*Corresponding author: Tel: 86-21-37798212; E-mail: jiaodamedicine@foxmail.com

**Received:** March 16, 2015; **Accepted:** May 13, 2015; **Published online** (www.cnki.net): June 03, 2015  
基金项目: 上海市自然科学基金项目(No. 12ZR1425000); 国家自然科学基金项目(No. 81371872)

\*通讯作者: Tel: 86-21-37798212; E-mail: jiaodamedicine@foxmail.com

收稿日期: 2014-03-16; 接受日期: 2015-05-13; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2015-06-03

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)是引起医院感染和社区感染的重要病原菌,其引起的各种临床感染与该菌表达的多种毒力因子密切相关,而这些毒力因子的表达调控在细菌致病机制中发挥着重要作用。因此,探寻*S. aureus*毒力因子的重要表达调节因子及研究其对毒力因子表达调控的机制,对于了解*S. aureus*致病机理、改进该菌感染的预防和治疗策略具有十分重要的意义<sup>[1]</sup>。

细菌非编码小 RNA (Small non-coding RNA, sRNA)是基因表达的一类重要调节因子,长度为40–500 nt,在基因组中被转录但极少被翻译,可使细菌对环境因素做出反应,与群体感应、细胞代谢、毒力基因表达调控、适应环境变化及耐药性等密切相关<sup>[2]</sup>。在已发现的*S. aureus*复杂基因调节网络中,sRNA占有重要地位,近年也越来越引起学界关注<sup>[3-5]</sup>。至今,在*S. aureus*菌株中发现了约250种sRNA<sup>[6]</sup>,但对其功能研究却仅限于RNA III、Rsa(命名源于“non-coding RNAs found in *S. aureus*”)E、RsaA、小致病岛 RNA (Small pathogenicity island RNA, Spr) A、SprD等少数分子<sup>[7-11]</sup>,远远滞后于对其的预测和发现。本文将就*S. aureus* sRNA的相关研究作一综述。

## 1 *S. aureus* sRNA 的分类

根据目前在*S. aureus*中发现的sRNA的编码位置及作用机制可将其分为2大类:(1)顺式编码sRNA (Cis-encoded antisense RNAs, asRNA),由靶基因的互补链转录而来,通过与靶标 mRNA 的相应区段严格匹配发挥调节作用。asRNA一般调控一种基因或一个多顺反子上的多种基因。(2)反式编码sRNA (Trans-encoded RNAs),在基因间隔区表达,通常与靶标 mRNA 不完全配对。反式编码sRNA一般作用于多个靶基因,具有保守的UCCC序列,这种富含C的序列是靶标 mRNA 上结合核糖体的序列:夏因-达尔加诺序列[Shine-Dalgarno (SD) sequence]的潜在结合位点<sup>[4,11]</sup>,如RNA III(3个茎

环H7、H13、H14)<sup>[12]</sup>和Rsa RNAs(除外RsaI和RsaF)<sup>[4]</sup>。提示一些反式编码sRNA可能有共同的作用机制,富含C的序列可能是其标志序列。

## 2 *S. aureus* sRNA 作用特点

在*S. aureus*中,sRNA调节基因表达的方式是直接与靶标 mRNA 结合在翻译水平或者通过毒素抑制子(Repressor of toxins, Rot)、多基因调节子A (Multiple gene regulator A, MgrA)等调节子间接在转录水平影响 mRNA 的翻译或稳定性<sup>[8,12]</sup>,主要作用特点为:(1)多数sRNA作为反义RNA与靶标 mRNA 的5'非编码区(5'Untranslated regions, 5'UTR)配对结合,封闭核糖体结合位点,阻止核糖体与靶标 mRNA 结合从而抑制翻译;也有部分asRNA可与靶标 mRNA 的3'UTR或编码序列结合,影响基因的表达<sup>[3,13]</sup>。(2)sRNA与靶标 mRNA 形成的双链复合体能诱导双链特异性核酸内切酶III (RNase III)对靶标 mRNA 的快速降解,影响 mRNA 的稳定性,从而协同sRNA调控靶基因的表达。(3)一种sRNA可以调控一种或多种靶标 mRNA,一种靶标 mRNA 也可以被一种或多种sRNA调控。(4)部分sRNA具有双重作用<sup>[10-11]</sup>,既有调控功能又具有开放阅读框(Open reading frame, ORF),能编码某些功能相关肽。(5)部分在*S. aureus*致病岛(*S. aureus* pathogenicity island, SaPI)编码的反式编码sRNA(如SprA、E、F、G)是多拷贝的<sup>[5]</sup>,其可能使*S. aureus*更好地感应外界环境变化以协调某些因子的表达。(6)在革兰阴性菌中,分子伴侣Hfq可直接与sRNA和靶标 mRNA 结合,促进sRNA-mRNA复合体的形成,并能与sRNA分子内RNase裂解位点结合,以保护sRNA免受降解。然而,至今在*S. aureus*中发现的多数sRNA并不需要Hfq辅助其发挥调控功能,但Hfq在*S. aureus*的作用仍存争议。

## 3 *S. aureus* sRNA 功能

### 3.1 顺式编码sRNA (asRNA)

asRNA在质粒复制、转座酶及细胞裂解肽的合

成等过程中发挥调控功能。在 *S. aureus* 中发现的第一个 asRNA——RNA I 通过转录弱化作用调控质粒 pT181 的滚环复制。复制蛋白 C (Replication protein C, RepC) 是 pT181 复制的限速因素, 所以 pT181 复制的调控主要应归于 RepC 合成的调控。*repC* mRNA 的 5'UTR 与 RNA I 的碱基配对终止了 RepC 的翻译, 进而抑制了质粒的复制<sup>[14]</sup>。另一种 asRNA 为 SprA<sub>AS</sub> (Teg152), 位于 *S. aureus* N315 的 SaPI, 能调控 SprA1 的表达<sup>[10]</sup>。SprA<sub>AS</sub> 和 SprA1 分别由同一 DNA 的两条链编码, 在它们的 3'末端有一个互补重叠区域。*sprA* 基因在不同的致病菌株染色体和质粒上存在 2-5 个拷贝<sup>[5]</sup>, 在 SaPI 编码的 SprA1 拥有 2 个串联的假结(Pseudoknot), 假结内部包含一个 ORF, 可能编码一种 31 个氨基酸构成的细胞裂解肽<sup>[10]</sup>, 后者的翻译完全被 SprA<sub>AS</sub> 阻断。SprA1-SprA<sub>AS</sub> 构成了 I 型毒素-抗毒素模型<sup>[10]</sup>, 类似的还有 SprG 和 SprF (Teg154), 其中 SprG 编码一种具有疏水作用的短肽, SprF 作为 asRNA 发挥调节作用<sup>[5]</sup>。此外, SprA1 除了具有 ORF 外, 还可能作为反式编码 sRNA, 利用其 3'末端的茎环结构与 3 种靶标 mRNA 的 3'UTR 反义结合<sup>[5]</sup>。此外, RsaOW (Teg17) 和 Teg24as 可能分别与靶标 mRNA 的 5'UTR 和 3'UTR 结合, 共同调控转座酶 IS1181 的表达<sup>[3,7]</sup>。RsaOX 也是一种 asRNA, 长度约 120 nt, 能抑制转座酶 SA0062 的表达<sup>[7]</sup>。

部分 asRNA 可以利用其局部保守序列与其他靶标 mRNA 不完全配对结合, 表现为反式编码 sRNA 的特征<sup>[3]</sup>。

### 3.2 反式编码 sRNA

**3.2.1 *agr* (Accessory gene regulator) 群体感应系统的主要效应分子 RNA III:** RNA III 已被证实具有调控多个毒力相关基因的功能<sup>[15-18]</sup>, 其由 514 个核苷酸组成, 具有 14 个茎环和 3 个长螺旋结构<sup>[11]</sup>。RNA III 具有双重功能: (1) 在靠近 5'末端有一个包含 *hld* mRNA 的 ORF, 能编码 26 个氨基酸构成的  $\delta$ -溶血素( $\delta$ -hemolysin, Hld)<sup>[11]</sup>; (2) 非编码区具有调控功能<sup>[12]</sup>, 主要在对数生长后期上调分泌性蛋白

如外毒素和某些酶相关的毒力基因的表达。RNA III 通过靠近 5'末端的 H2 和 H3 与 *hla* mRNA 的 5'UTR 互补配对结合, 引起 *hla* mRNA 构型变化, 暴露其 SD 区促进翻译, 进而上调  $\alpha$ -溶血素( $\alpha$ -Hemolysin, Hla)的表达<sup>[19]</sup>。主要组织相容性复合物 II 类似蛋白 (Major histocompatibility complex class II analogous protein, Map) 能介导 *S. aureus* 与内皮细胞的黏附, 其上调表达也受 RNA III 调控<sup>[18]</sup>。在对数生长期 RNA III 还能抑制细胞表面蛋白相关基因的表达, 如 *spa*<sup>[15]</sup>、*coa*<sup>[17]</sup>、*SA1000*<sup>[12]</sup>、*SA2353*<sup>[12]</sup> 和 *lytM*<sup>[16]</sup> 等。RNA III 的 3'末端(主要是 H13 和 H14)在抑制性调节中发挥重要作用, 其他区域主要在稳定 RNA III-mRNA 复合物上发挥作用。另外, RNA III 通过调节某些毒力因子上游调控蛋白(如转录调节蛋白 Rot)间接参与毒力因子的表达调控<sup>[12]</sup>。Rot 与 RNA III 对某些靶基因的调控具有相反的功能: 前者可抑制几种胞外毒素基因如 *hla* 的表达, 而 RNA III 则可上调毒素基因的表达; Rot 通过与靶基因如 *spa* 和 *coa* 启动子结合上调葡萄球菌 A 蛋白 (Staphylococcal protein A, SPA) 和凝固酶 (Coagulase, Coa) 等细胞表面蛋白的表达, 而 RNA III 则抑制其表达。由于 RNA III 抑制 Rot 的合成<sup>[12]</sup>, 因此, 一些胞外毒素分泌的增强或细胞表面蛋白表达的抑制可能是 RNA III 间接抑制 *rot* mRNA 翻译的结果。此外, Rot 除了调节毒力基因, 还参与调控碳水化合物代谢、物质转运、细胞壁生物合成等相关蛋白的表达, 提示 RNA III 也可能参与这些过程。

**3.2.2 参与毒素调控:** *S. aureus* 的大多数 sRNA 在核心基因组编码, 也有部分在 SaPI 编码或只存在于致病菌株中<sup>[3,5]</sup>, 提示这些 sRNA 可能在毒素的表达调控中发挥作用。SprA-G 位于 SaPI, 不仅能调控 SaPI 上的毒力基因, 也能调控位于核心基因组的毒力基因。如 SprD 能下调(或协同 RNAIII 共同下调<sup>[20]</sup>) *S. aureus* 核心基因组编码的免疫球蛋白第二结合蛋白 (Second immunoglobulin-binding protein, Sbi) 的表达<sup>[5,9]</sup>。此外, 在金黄色葡萄球菌染色体 *mec*

盒(Staphylococcal cassette chromosome *mec*, SCC *mec*)上新发现的 *psm-mec* RNA 具有编码和调控酚溶性调节肽(Phenol-soluble modulins, PSM)的双重功能<sup>[13,21]</sup>。PSM $\alpha$  由细菌核心基因组编码, 受 *agr* 系统调节, AgrA 与 *psma* 启动子结合促进 PSM $\alpha$  的表达。而 *psm-mec* RNA 与 *agrA* mRNA 结合, 抑制了 AgrA 的翻译, 从而间接下调 PSM $\alpha$  的表达<sup>[13]</sup>。*psm-mec* 基因的缺失可能是社区获得性 MRSA (甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌)毒力强的原因之一<sup>[13]</sup>。还有一种稳定的反式编码 sRNA: SSR42 (Small stable RNA 42), 在稳定期调控约 80 种靶基因, 能抑制 SPA、Sbi、SA0119 (一种细胞壁相关蛋白)以及上调 Hla、 $\gamma$ -溶血素( $\gamma$ -Hemolysin, Hlg)、杀白细胞毒素(Panton-valentine leukocidin, PVL)等的表达。其由 891 个核苷酸构成, 半衰期依赖于细菌生长时相, 在稳定期时大于 30 min<sup>[22]</sup>。在菌株 UAMS-1 和 USA300 中, SSR42 不直接与靶标 mRNA 结合, 它可能通过影响转录调节蛋白或者 RNA 聚合酶, 间接调控毒力因子的表达<sup>[22]</sup>。

**3.2.3 参与细菌代谢途径:** RsaE 通过抑制多种不同代谢途径的酶类或蛋白质的表达, 参与氨基酸、脂质、碳水化合物代谢等过程<sup>[4,7]</sup>。RsaE 能抑制三羧酸循环(Tricarboxylic acid cycle, TCA)中多种酶的合成, 如琥珀酰辅酶 A 合成酶亚基  $\alpha$  和  $\beta$ 、顺乌头酸酶、柠檬酸合酶、异柠檬酸脱氢酶, 以及抑制乙醛酸及二羧酸代谢和叶酸生物合成相关的双功能蛋白(Bi-functional protein, FOLD)和甲酸四氢叶酸连接酶(Formate-tetrahydrofolate ligase, Fhs)<sup>[4,7]</sup>。RsaE 还能抑制寡肽通透酶转运系统(Oligopeptide permease transport system, Opp)中 *opp-3* 操纵子的表达<sup>[4]</sup>。RsaE 对 *opp-3* 的抑制也间接调控了 TCA 循环, 因为 TCA 循环中酶的合成依赖于 Opp 系统对细菌重要的氨基酸和寡肽的供给。RsaE 在对数生长后期逐渐积累, 并在稳定期抑制多种代谢相关的酶<sup>[4,7]</sup>, 这可能有利于 *S. aureus* 应对营养物质消耗、毒性产物积累、pH 下降等不利因素的影响, 促进

其从对数期转变到稳定期。

**3.2.4 参与细菌荚膜形成:** 细菌荚膜具有抗吞噬及抵抗体液中某些杀菌物质的作用, 是引起感染的重要因素。MgrA 具有全局调控作用, 能上调荚膜的形成。RsaA 是一种受  $\sigma^B$  因子(Sigma B factor)上调的反式编码 sRNA, 在翻译水平抑制 MgrA 的合成, 进而抑制荚膜形成<sup>[7-8]</sup>。另外, SprX (RsaOR)通过一种位点特异性 DNA 结合蛋白 SpoVG (Stage V sporulation protein G)<sup>[23]</sup>, 也能参与荚膜形成的调控过程。但 RsaA 与 SprX 是否相互联系还有待研究。此外, SprX 还能通过抑制 SpoVG 的表达, 进而降低 *S. aureus* 对糖肽类药物的耐药性<sup>[24]</sup>。SpoVG 由操纵子 *yabJ-spoVG* 表达, 可能起一种转录因子的作用, 介导糖肽类耐药、荚膜形成以及核酶、酯酶、蛋白酶的表达<sup>[23]</sup>。

**3.2.5 参与色素合成:** SsrA (Small stable RNA A)又称 tmRNA 或 10SaRNA, 是一种行使持家功能的 sRNA。除了在反式转译中减少停滞的核糖体和问题多肽对细胞产生的损伤外, SsrA 还能通过下调脱水鲨烯合酶(Dehydrosqualene synthase, CrtM)和脱水鲨烯脱氢酶(Dehydrosqualene desaturase, CrtN)的表达抑制 *S. aureus* 合成金黄色素, 从而参与细菌的致病过程<sup>[25]</sup>。

### 3.3 其他多功能 sRNA

*artR* (AgrA-repressed, Toxin-regulating sRNA) 基因的转录能被 AgrA 抑制, 其 5'末端与基因 *SAOUSHC-02376* 有重叠, 3'末端与基因 *luxS* 有重叠, 提示该基因转录产物 ArtR 可以发挥 asRNA 的功能。而中间一部分是位于 *SAOUSHC-02376* 和 *luxS* 之间的基因间区, 提示 ArtR 又具有反式编码 sRNA 的特征。这样一个特殊位置的小 RNA 基因在 *S. aureus* 中还是首次发现<sup>[26]</sup>。葡萄球菌附属蛋白调节子(Staphylococcal accessory protein regulator, Sar) T 是一种转录调节蛋白, 能与 *hla* 的启动序列结合抑制其转录。ArtR 通过抑制 SarT 翻译间接上调 Hla 的表达<sup>[26]</sup>。这种 ArtR 和 SarT 的调节方式类似于

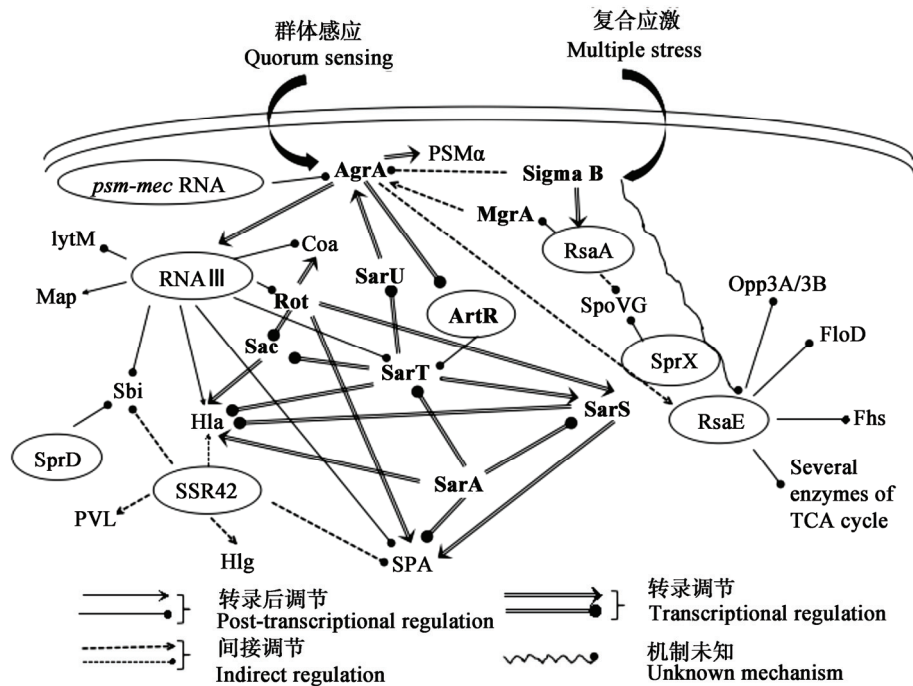


图 1 *S. aureus* 中 sRNA 与转录调节蛋白参与的调控网络

Figure 1 Regulation circuits involved in sRNAs and transcriptional regulators in *S. aureus*

注：箭头表示上调，圆点表示下调；圆圈中为 sRNA，加粗字体(AgrA、Sigma B、MgrA、SarU、Sae、SarT、SarS、SarA、Rot)为转录调节蛋白；Rot 可激活 SarS，且两者均可以直接上调 *spa* 的表达；SarA 下调 *spa*，上调 *hla* 的表达，同时可抑制 SarS<sup>[27]</sup>；Rot 和 SarT 可以通过 Sae 途径抑制 *hla* 的转录<sup>[28]</sup>；SarT 可直接抑制 SarU 的表达，后者通过上调 AgrA 的表达激活 RNAIII 的转录<sup>[29]</sup>。  
Note: Arrows correspond to activation while dots correspond to repression. sRNAs are ringed and transcriptional regulation proteins including AgrA, Sigma B, MgrA, SarU, Sae, SarT, SarS, SarA and Rot are in bold type: Rot stimulates SarS, which both are direct activators of *spa* expression; SarA, leading to the repression of SarS, can down-regulate *spa* and up-regulate *hla*<sup>[27]</sup>. Rot and SarT repress *hla* transcription by a Sae-dependent way<sup>[28]</sup>; SarT directly represses SarU that up-regulates AgrA to activate RNAIII transcription<sup>[29]</sup>.

RNAIII 调节 Rot<sup>[12]</sup>，提示 sRNA 通过转录调节蛋白等的间接调控在细菌中可能普遍存在。*S. aureus* 中 sRNA 与转录调节蛋白参与的调控网络详见图 1。

#### 4 展望

当前，细菌的耐药性发展迅速，不断增强，使得现有的抗菌药物难以满足临床抗感染需求。而针对细菌毒力、代谢等因子表达的重要调节子设计药物可以减弱细菌致病力，减少抗菌药物新耐药机制形成的压力，因而成为研发新型抗感染药物的新方向。sRNA 在 *S. aureus* 复杂调控网络中发挥着重要作用，是一类关键调节分子，但对涉及 sRNA 调控 *S. aureus* 各种因子表达调控机制的了解仍然处于起步阶段。大多数已发现的 *S. aureus* sRNA 的作用靶位还不够明确，其调控网络仍有待研究。虽然现在

已知 sRNA 作用的基本分子机制是碱基互补配对结合的反义机制，但其茎环结构及其三级结构发挥何种具体作用，至今仍处在猜测阶段。另外，sRNA 在不同 *S. aureus* 菌株中的表达谱、后者与这些菌株致病过程的具体联系以及 sRNA 在 *S. aureus* 复杂的调控网络中发挥的具体作用等都有待深入研究。这些问题的阐明对深入了解 *S. aureus* 致病机理、改进 *S. aureus* 感染的预防和治疗策略具有重要意义。同时，利用新技术和新方法不断寻找发现新的 *S. aureus* sRNA 分子也将是今后的热点课题。本课题组目前正在从事 *S. aureus* SprC 调控毒力因子的研究。前期结果发现，SprC 能够结合 *S. aureus* 免疫逃避分子胞外纤维蛋白原结合蛋白 (Extracellular fibrinogen binding protein, Efb) 基因的 mRNA，下

调 Efb 的表达, 其调控该蛋白表达的分子机制仍在研究探索中。

## 参考文献

- [1] Gordon RJ, Lowy FD. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection[J]. Clinical Infectious Disease, 2008, 46(Suppl 5): S350-S359
- [2] Storz G, Vogel J, Wassarman KM. Regulation by small RNAs in bacteria: expanding frontiers[J]. Molecular Cell, 2011, 43(6): 880-891
- [3] Beaume M, Hernandez D, Farinelli L, et al. Cartography of methicillin-resistant *S. aureus* transcripts: detection, orientation and temporal expression during growth phase and stress conditions[J]. PLoS One, 2010, 5(5): e10725
- [4] 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
- [5] Pichon C, Felden B. Small RNA genes expressed from *Staphylococcus aureus* genomic and pathogenicity islands with specific expression among pathogenic strains[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2005, 102(40): 14249-14254
- [6] Guillet J, Hallier M, Felden B. Emerging functions for the *Staphylococcus aureus* RNome[J]. PLoS Pathogens, 2013, 9(12): e1003767
- [7] 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
- [8] Romilly C, Lays C, Tomasini A, et al. A non-coding RNA promotes bacterial persistence and decreases virulence by regulating a regulator in *Staphylococcus aureus*[J]. PLoS Pathogens, 2014, 10(3): e1003979
- [9] Chabelskaya S, Gaillot O, Felden B. A *Staphylococcus aureus* small RNA is required for bacterial virulence and regulates the expression of an immune-Evasion Molecule[J]. PLoS Pathogens, 2010, 6(6): e1000927
- [10] Sayed N, Jousset A, Felden B. A cis-antisense RNA acts in trans in *Staphylococcus aureus* to control translation of a human cytolytic peptide[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2011, 19(1): 105-112
- [11] Benito Y, Kolb FA, Romby P, et al. Probing the structure of RNAIII, the *Staphylococcus aureus agr* regulatory RNA, and identification of the RNA domain involved in repression of protein A expression[J]. RNA, 2000, 6(5): 668-679
- [12] Boisset S, Geissmann T, Huntzinger E, et al. *Staphylococcus aureus* RNAIII coordinately represses the synthesis of virulence factors and the transcription regulator Rot by an antisense mechanism[J]. Genes & Development, 2007, 21(11): 1353-1366
- [13] Kaito C, Saito Y, Ikuo M, et al. Mobile genetic element SCCmec-encoded *psm-mec* RNA suppresses translation of *agrA* and attenuates MRSA virulence[J]. PLoS Pathogens, 2013, 9(4): e1003269
- [14] Novick RP, Iordanescu S, Projan SJ, et al. pT181 plasmid replication is regulated by a countertranscript-driven transcriptional attenuator[J]. Cell, 1989, 59(2): 395-404
- [15] Huntzinger E, Boisset S, Saveanu C, et al. *Staphylococcus aureus* RNAIII and the endoribonuclease III coordinately regulate *spa* gene expression[J]. EMBO Journal, 2005, 24(4): 824-835
- [16] Mu CH, Liu Y, Gao YP, et al. The expression of LytM is down-regulated by RNAIII in *Staphylococcus aureus*[J]. Journal of Basic Microbiology, 2012, 52(6): 636-641
- [17] Chevalier C, Boisset S, Romilly C, et al. *Staphylococcus aureus* RNAIII binds to two distant regions of *coa* mRNA to arrest translation and promote mRNA degradation[J]. PLoS Pathogens, 2010, 6(3): e1000809
- [18] Liu Y, Mu CH, Ying XM, et al. RNAIII activates *map* expression by forming an RNA-RNA complex in *Staphylococcus aureus*[J]. FEBS Letters, 2011, 585(6): 899-905
- [19] Morfeldt E, Taylor D, von Gabain A, et al. Activation of alpha-toxin translation in *Staphylococcus aureus* by the trans-encoded antisense RNA, RNAIII[J]. The EMBO Journal, 1995, 14(18): 4569-4577
- [20] Chabelskaya S, Bordeau V, Felden B. Dual RNA regulatory control of a *Staphylococcus aureus* virulence factor[J]. Nucleic Acids Research, 2014, 42(8): 4847-4858
- [21] Kaito C, Saito Y, Nagano G, et al. Transcription and translation products of the cytolytic gene *psm-mec* on the mobile genetic element SCCmec regulate *Staphylococcus aureus* virulence[J]. PLoS Pathogens, 2011, 7(2): e1001267
- [22] Morrison JM, Miller EW, Benson MA, et al. Characterization of SSR42, a novel virulence factor regulatory RNA that contributes to the pathogenesis of a *Staphylococcus aureus* USA300 representative[J]. Journal of Bacteriology, 2012, 194(11): 2924-2938
- [23] Schulthess B, Bloes DA, François P, et al. The  $\sigma^B$ -dependent *yabJ-spoVG* operon is involved in the regulation of extracellular nuclease, lipase, and protease expression in *Staphylococcus aureus*[J]. Journal of Bacteriology, 2011, 193(18): 4954-4962
- [24] Eyraud A, Tattevin P, Chabelskaya S, et al. A small RNA controls a protein regulator involved in antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*[J]. Nucleic Acids Research, 2014, 42(8): 4892-4905
- [25] Liu Y, Wu N, Dong J, et al. SsrA (tmRNA) acts as an antisense RNA to regulate *Staphylococcus aureus* pigment synthesis by base pairing with *crtMN* mRNA[J]. FEBS Letters, 2010, 584(20): 4325-4329
- [26] Xue T, Zhang X, Sun H P, et al. ArtR, a novel sRNA of *Staphylococcus aureus*, regulates  $\alpha$ -toxin expression by targeting the 5' UTR of *sarT* mRNA[J]. Medical Microbiology and Immunology, 2014, 203(1): 1-12
- [27] Oscarsson J, Harlos C, Arvidson S. Regulatory role of proteins binding to the *spa* (protein A) and *sarS* (staphylococcal accessory regulator) promoter regions in *Staphylococcus aureus* NTCC 8325-4[J]. International Journal of Medical Microbiology, 2005, 295(4): 253-266
- [28] Li DM, Cheung A. Repression of *hla* by rot is dependent on *sae* in *Staphylococcus aureus*[J]. Infection and Immunity, 2008, 76(3): 1068-1075
- [29] Manna AC, Cheung AL. *sarU*, a *sarA* homolog, is repressed by *SarT* and regulates virulence genes in *Staphylococcus aureus*[J]. Infection and Immunity, 2003, 71(1): 343-353