

非编码小 RNA 对食源性致病菌的调控机制

翟立公, 李港回, 周紫洁, 黄菊, 王俊颖, 杨剑婷*

(安徽科技学院食品工程学院 安徽凤阳 233100)

摘要 细菌性食物中毒属食品安全问题,其主要由食源性致病菌所致。在食品加工及贮藏阶段,细菌为了适应残酷的生存环境,进化出复杂的调控机制。如:通过改变自身基因的表达水平而提高存活率。细菌体内大量存在的非编码小分子 RNA (sRNA),在调控中起重要作用。sRNA 能够通过多种方式促进或抑制蛋白的合成,这与细菌的生理机制表达、环境胁迫的耐受性等密切相关。因环境改变而诱导 sRNA 转录,进行调节的细菌,在生理与抗性上会产生显著性改变。可能导致细菌的抗性增强,难以被消灭,同时还会提高自身毒性而威胁人的生命健康。本文主要综述 sRNA 对食源性致病菌致病性的影响,以及环境改变而受到胁迫时的调控方式,揭示细菌 sRNA 在生物适应性进化及生命活动中的作用。

关键词 非编码小分子 RNA; 基因表达; 转录因子; 食源性致病菌; 环境胁迫; 致病性

文章编号 1009-7848(2023)01-0409-07 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2023.01.039

细菌性食物中毒是一个较难解决的问题。食源性致病菌能够对人体健康造成重大危害。不仅如此,食物在加工与运输过程中,细菌所处的环境往往是残酷且不断发生变化的。为了维持自身的生长繁殖,细菌在自然环境不断变化的情况下,对自身基因表达进行持续而严格的调控。为了提升生存繁殖能力,细菌已进化出复杂的机制来感知周围环境,并通过改变自身基因表达模式和表现型来做出适当的反应。随着转录测序和生物学信息的发展,人们发现这一调节过程与细菌体内一种特殊的 RNA—非编码小 RNA (Small non-coding RNA) 密切相关。sRNA 是一类由长度为 40~500 nt 核苷酸组成,在基因组中被转录而大多数不翻译成蛋白质。作为一种新型的调节因子,非编码小 RNA 最早在原核生物中被发现,现有 100 多种,逐渐成为一个新的研究热点^[1]。随着生物学信息技术的发展,越来越多的 sRNA 被发现。最早发现于上世纪 80 年代,到 2000 年初,随着试验技术的进步,70 多个小 RNA 被发现。2011 年,小 RNA 的数量已达到 100 个,至今已发现百余种。

sRNA 最早大多存在于基因间区(IGR)或反义链中,然而,研究发现长转录本的加工同样可以产生 sRNA。其中,不仅包括来自编码转录本末端

非翻译区(称为 5'UTR 和 3'UTR)的序列,还包括位于非编码转录本两侧的序列^[2]。5'UTR 中包含了构象可改变的 RNA 元件(核糖开关、RNA 温度计和 RNA pH 计等),能适应环境的改变,并且通过影响翻译起始位点来改变蛋白质的翻译序列^[3]。高度结构化的核糖开关不仅能与特定的代谢物(配体)结合,还能够改变构象发挥顺式作用调节其下游基因的转录、翻译或稳定性;还可以衍生出通过反式作用来调节远处靶标的新 sRNA^[4]。除 5'UTR 的 sRNA 以外,3'UTR 也是 sRNA 的聚集区^[5-6]。非编码 RNA 的形成途径主要有 3 种:一是通过群体感应效应而被激活转录;二是由 mRNA 本体剪切加工而来,部分 mRNA 的 3'UTR 经 RNase 剪切形成具有调控能力的独立 sRNA 分子^[7];三是由基因内部启动子转录经 RNase 剪切加工而来^[8]。内部启动子转录产生包含 3'UTR 序列的 sRNA 前体后,经过 RNase 进一步剪切加工形成更加稳定的 sRNA^[9]。本文概述细菌 sRNA 对其致病性的调控机制以及在环境应激下的生存调控方式。

1 sRNA 对基因的调控方式

与其它调控方式相比,sRNA 参与细菌应对不同环境胁迫时的调控具有天然的优势。首先,sRNA 不仅自身生成速度快,而且调控基因表达的速度也快;其次,生成具有调控性的成熟 sRNA 所需能量远低于蛋白质,同时 sRNA 的稳定性低于蛋白质,不需要时很容易就会被降解^[10]。sRNA 的调

收稿日期: 2022-01-06

基金项目: 安徽省自然科学基金项目(2008085MC89)

第一作者: 翟立公,男,博士,副教授

通信作者: 杨剑婷 E-mail: yangjt@ahstu.edu.cn

控机制具有多样性,总的来说,主要在核糖体连接点附近,通过碱基互补配对方式与靶 mRNA 结合,影响靶 mRNA 的稳定性,或者影响蛋白质的形成以此调节其生物活性^[11]。sRNA 分为反式编码和顺势编码两种类型,目前在染色体中发现的 sRNA 大多为反式作用非编码 sRNA,这类 sRNA 通常需要依赖与 RNA 伴侣蛋白 Hfq 的结合而发挥作用,而不直接干扰核糖体与 mRNA 的结合,通过募集 RNA 伴侣 Hfq 至转录起始位点(TIR)以干扰核糖体结合,或者在 Hfq 的帮助下与 RNase E 形成三元复合物,增加 RNase E 在靶 mRNA 附近的局部浓度,而 RNase E 能够导致 mRNA 的降解,从而使核糖体无法与 mRNA 结合^[12]。除 RNase E 以外,其它几种核糖核酸内切酶,如 RNase III, RNase Z 也参与 RNA 的降解。另外,部分 sRNA 为顺式编码,在质粒中被发现^[13]。

sRNA 细菌还可以通过模仿其它核酸的二级结构间接性调控基因的表达^[14]。蛋白的翻译需要 AUG 起始密码子和 SD 序列之外的其它增强子元件的协助,sRNA 可以与增强的子序列竞争结合,因此对 mRNA 的翻译起始阶段产生影响。例如,在大肠杆菌中,sRNA CsrB 和 CsrC 的基因组序列类似于 CsrA mRNA 的前导序列,CsrA 属于 RNA 结合蛋白,能够调控细菌的碳代谢、生物膜合成、致病菌毒性、环境胁迫下的群体感应等多种生理功能,是一种全局性调控蛋白。当 sRNA CsrB 和 CsrC 在细菌体内被激活后,CsrB 和 CsrC 可以通过模仿 CsrA 蛋白靶 mRNA 的二级结构与 CsrA 蛋白结合,减弱 CsrA 对其靶 mRNA 的抑制作用,此外,CsrB 和 CsrC 抑制 CsrA 蛋白的合成则是通过模仿 CsrA 底物与其靶 mRNA 结合实现的^[15]。细菌体内的致病菌广泛参与了细菌的各种生命活动,是致病菌应对环境压力以及抵御宿主防御系统的主要措施。

2 sRNA 对食源性致病菌致病性的调控作用

2.1 sRNA 对致病菌毒性的调控作用

食源性致病菌威胁人体健康的主要原因是由于致病菌所带有的毒性能够侵入宿主细胞,降低甚至停止宿主细胞的活性。许多革兰氏阴性细菌病原菌所具有的毒性来源于其体内的三型分泌系

统(T3SS)。三型分泌系统能够将合成的毒性蛋白(效应)输送到宿主细胞中,并改变宿主细胞原有的翻译蛋白,以此防止宿主细胞对病原菌产生免疫反应^[16-17]。在宿主细胞中免疫反应的产生主要通过核糖核酸蛋白 S3(RPS3)引导 NF- κ B 亚单位到特定的 κ B 部位形成 IKBad 蛋白。NF- κ B 调节通路能够调节宿主细胞增殖和免疫能力,由激活 B 细胞合成^[18]。Bad 蛋白能够控制宿主细胞的凋亡,可以将被侵袭细胞进行消灭,防止病原菌的扩散。而在病原菌细胞中 T3SS 能够编码形成 SPI 毒力岛基因,*sseL* 基因是 SPI-2 上的编码基因,能够降低 RPS 的核丰度,抑制 NF- κ B 的合成,促进 IK-Bad 蛋白的降解,已减弱宿主细胞对病原菌的免疫反应,促进自身的侵袭^[19]。而人体内的环境是多变的,有胃酸的酸性环境、肠道的胆盐环境以及 Fe^{2+} 、 Mg^{2+} 含量的变化都会引起致病菌毒性的改变。

在肠道鼠伤寒沙门氏菌中,mgtCBR 操纵子能够编码 MgtC 蛋白,来维持细菌体内正常水平,而且 mgtCBR 是许多毒力因子的操纵子。MgtC 是一种内膜蛋白,存在于多种致病菌中,是病原菌对宿主细胞的毒力及其在巨噬细胞中存活所必须的。sRNA AmgR 能够与 mgtCBR 操纵子中 mgtC 与 mgtB 区间的部分基因序列通过碱基互补的方式结合,降低 MgtC 和 MgtB 蛋白的合成。从而促进 MgtR 蛋白的形成,而 MgtR 蛋白能够通过激活酶 FtsH 而间接导致 MgtC 的降解。因此,高表达的 sRNA AmgR 能够抑制 MgtC 蛋白的合成,降低沙门氏菌的毒性^[20]。在金黄色葡萄球菌中发现了第 1 个与细菌致病性有关且具有调控作用的 sRNA RNAIII,长度为 514 nt,折叠为 14 个茎环结构。通常与 hla mRNA 的 5' 端以碱基互补方式结合,调控 α -溶血素的合成, α -溶血素是金黄色葡萄球菌分泌的一种水溶性穿孔毒素^[21]。sRNA RNAIII 能够启动 α -溶血素的翻译。除此之外,RNAIII 还可以调节葡萄球菌早期毒力因子凝固酶编码基因 *Coa* 的表达。凝固酶(*Coa*)基因是金黄色葡萄球菌重要的致病因子,具有保护病原菌不被宿主细胞吞噬和避免抗体结合的作用。RNAIII 可以与 *Coa* 基因的 SD 序列的靶 mRNA 结合,在翻译开始时,对 *coa* 基因的表达进行抑制,使葡萄球菌的毒

性减少,保护它们免受宿主免疫系统的影响^[22]。致病菌所带有的毒性是导致细菌性食物中毒的主要原因,入侵宿主细胞后,环境改变会诱导细菌产生抗性,激活 sRNA 的转录。细菌的毒性受到多种 sRNA 的调控,通过基因工程技术抑制或促进相关 sRNA 的表达,能够人为降低致病菌所带有的毒性,并提高其对免疫系统的敏感性,从而减少食品安全问题的发生。

2.2 sRNA 对致病菌耐药性的调控作用

细菌耐药性的产生主要是由于人们对抗生素长期性使用的结果。在医学上,细菌耐药性一直是一个严重的问题,这种性质可以在不同种类的细菌之间的基因水平上传播,很难治愈。细菌的多重耐药性主要由 AcrAB-TolC 外排系统所引起,其存在于多种致病菌中,例如沙门氏菌、金黄色葡萄球菌、弯曲杆菌、志贺氏菌等革兰氏阴性菌^[21-23]。AcrAB-TolC 外排系统能够对青霉素类、四环素类、磺胺类、氨基糖苷类、消毒剂等多种抗生素类药物、有机溶剂产生外排作用,并呈现出多重耐药^[23]。sRNA 能够调控外排泵系统 AcrAB-TolC。TolC 是一种膜蛋白,属于外排泵系统 (AcrAB-TolC) 的组成成分之一。sRNA SdsR 能够抑制 TolC 的表达^[24]。药物被 AcrAB-TolC 外排泵从细菌体内排出的途径主要有 2 种:一是与药物结合,直接穿越细胞膜排出体外,二是与周浆间隙中的药物结合,与 TolC 协作将药物排出。而外排系统的过度表达通常会减少细菌中的抗生素积累,降低细菌对抗生素的敏感性。sRNA SdsR 能够抑制 TolC 蛋白的表达,显著降低细菌的耐药性^[25]。

抗生素类药物进入细菌体内首先要通过细胞膜,在细胞膜上存在多种外膜蛋白(OMPs),其中多以膜孔蛋白作为通道来吸取营养物和排泄废物。当外膜上的膜孔蛋白表达量降低时,特异性通道减少,抗生素类药物难以进入菌体而导致耐药性的产生。在大肠杆菌中膜孔蛋白 OmpC 和 OmpF 可以调节细菌外膜的流动性,以及对抗生素的抗性^[26]。sRNA MicC 和 MicF 能够抑制 OmpC 和 OmpF 编码基因的翻译,OmpC 和 OmpF 蛋白的缺失会造成细胞膜上多孔蛋白质含量减少,导致细胞膜的多孔性降低而减少对抗生素的敏感性。

2.3 sRNA 对食源性致病菌生物被膜合成的调控作用

高度复杂化和组织化的生物膜功能形式依赖于基质中各分子间的相互协作,它塑造生物被膜细菌之间的空间,提供机械稳定性,营造细菌的生存环境,生物被膜更有利于营养的获取^[27]。研究发现,当细菌受到外界环境胁迫时,为了能够更好地进行生存繁衍以适应环境的改变,细菌往往会增强自身黏附性,从而进一步增强生物被膜的合成^[28]。

在沙门氏菌中,由于生物被膜普遍存在,导致沙门氏菌污染大量存在于食品加工表面。研究发现,当沙门氏菌处于高渗应激胁迫下时,沙门氏菌的毒力、肠毒素均会降低,然而细菌的黏附性将会增加,从而促进生物膜的形成。纤维素、菌毛、BapA 蛋白、可拉酸等是沙门氏菌生物膜基质的主要蛋白质成分^[29]。生物被膜相关的操纵子有 2 个,其中 CsgBAC 操纵子主要翻译出沙门氏菌菌毛主要蛋白 CsgA 和成核蛋白 CsgB;CsgDEFG 操纵子编码沙门氏菌菌毛表达和生物膜合成需要的调节因子 CsgD 蛋白。CsgD 蛋白受多种 sRNA 调控,其中的 sRNA RybB 能够降解 csgD 的靶 mRNA,抑制 CsgD 蛋白的合成,干扰生物被膜的合成^[30]。有研究发现在伤寒沙门氏菌中存在一种阻遏蛋白编码基因 *cl*,其 3' UTR 衍生而来的 sRNA 能够通过降解靶 mRNA,抑制 *fljB* 基因的表达,同时还可以调控 *csgD*、*mtgA*、*glpT* 和其它未知的靶基因的表达,来抑制的生物被膜形成^[31]。生物膜的合成是致病菌应对不利环境的有效措施之一,而 sRNA 能够帮助细菌更快的适应不利环境。然而,关于 sRNA 调控后致病菌的致病性,以及生理特性的改变,还有待进一步研究。

3 在环境胁迫下 sRNA 对食源性致病菌的调节作用

3.1 酸胁迫下的调控作用

在食品加工的器械消毒时,有机酸是一种有效的杀菌剂,对蔬果、肉品表面微生物具有良好的杀菌效果。而受到酸性环境诱导的细菌会逐渐产生酸适应性,以提高自身的存活率。酸适应菌会表

现出对其它环境胁迫不同抗性,以及改变自身的致病性和对药物的敏感性,造成杀菌不彻底的现象,威胁人的生命健康。产生这种适应性的主要原因是由于环境胁迫诱导下 sRNA 被激活转录,促进细菌增强对这一胁迫的抗性。当细菌受到 2 种以上的环境交叉胁迫时,会表现出多重抗性,也会造成对消毒剂显著的抗性,使用通常的杀菌手段将无法清除。

在目前的研究中,发现大多数食源性致病菌是通过氨基酸脱羧酶系统来维持体内 pH 的稳定,涉及的氨基酸主要为赖氨酸、精氨酸、谷氨酸^[32]。谷氨酸的酸诱导的 pH 稳定系统在大肠杆菌和志贺氏菌中更常见,而赖氨酸和精氨酸在沙门氏菌中起主要调节作用^[33]。研究发现,氨基酸脱羧酶系统主要依赖于氨基酸脱羧酶和氨基酸转运蛋白,调节细胞酸胁迫抗性^[34]。细胞内赖氨酸脱羧酶(*cadA*)/精氨酸脱羧酶(*adiA*)可以以赖氨酸/精氨酸为底物发生去羧基反应,生成 1,5-戊二胺或胍基丁胺和二氧化碳,此过程会消耗 1 个氢质子。逆转运蛋白分别为赖氨酸/尸胺逆转运蛋白(*cadB*),精氨酸/胍基丁胺转运蛋白(*adiC*)负责将产物 1,5-戊二胺或胍基丁胺运出,并将氨基酸交换到胞内。如此不断循环,通过消耗胞内质子,提高胞内 pH,维持细胞 pH 稳定^[35]。人体内的胃酸具有明显的抑菌效果,而耐酸性的致病菌能够适应并正常产生毒性,危害人体健康。研究发现部分致病菌的耐酸性是其毒性表达的重要方面,而在此过程 sRNA 发挥了重要调节作用。

3.2 温度胁迫下的调控作用

众所周知,凡是生存在自然环境中的生物都要应对温度变化。低温时,细菌的代谢作用会降低,从而能够长期保存;高温时,细菌的蛋白质结构会被破坏,失去生命活性,即灭菌。高温杀菌以及低温保藏是食品加工过程常用的杀菌和保藏手段。在自然界中,所有生物都具有感知温度变化的能力。细菌感知温度的传统方式是通过信号运输交换系统,然而在调节速度方面这种方式比较慢,不利于细菌更好的生存与繁衍。而通过 RNA 介导的反馈通道只需要改变调节区域的结构,便能使细菌作出迅速应答反应。因此,这个结构也被称为 RNA 温度计,属于顺式编码 sRNA^[11]。食源性致病

菌的最适繁殖温度是 37 ℃,当温度发生变化后,致病菌会产生群体感应效应,诱导 sRNA 的转录,对基因进行调控。以便适应温度的改变。RopS 是大多数致病菌稳定压力的因子,同时许多基因也是由 RopS 的 RNA 聚合酶所激活^[6]。sRNA *DsrA* 的高表达是由于致病菌处于低温状态下引起的,能够与 *rops* mRNA 结合,提升 *RopS* 基因表达量,从而促进因温度降低而被阻断的核糖体结合部位重新激活。研究发现,在 *DsrA* 启动子中,在-35 和-10 这两处区域同时改变的情况下,会使高温下 *DsrA* 的表达含量得到促进。证实了启动子对温度的灵敏性会受到这两处区域的影响,而在此过程 sRNA 起到重要作用^[37]。

3.3 参与 Fe 代谢作用的调控

在致病菌细胞中,Fe²⁺离子的平衡对于维护细胞稳态有着非常重要的作用。偏低的 Fe²⁺离子含量不足以维持细胞的正常活动,而高浓度的 Fe²⁺离子含量则会使细菌产生毒素。而 Fe²⁺离子的平衡受 Fur 蛋白的调控。Fur 蛋白存在于多数致病菌中,是重要的全局性调控蛋白之一^[38]。Fur 蛋白能够与 Fe²⁺离子结合并抑制摄取铁元素相关基因的表达,同时还可以促进铁元素消耗蛋白的合成。随着研究的深入,人们发现除了 Fur 蛋白之外还存在着一种 sRNA 也能够调控 Fe²⁺离子的含量,即 sRNA *RyhB*。当细菌处在 Fe²⁺离子浓度足够大的环境中时,Fe²⁺能与 Fur 蛋白结合,同时会抑制 sRNA *RyhB* 的转录。细胞体内多余的 Fe²⁺离子将储存起来,而当 Fe²⁺离子浓度低于正常水平时,Fur-Fe²⁺的合成减少,sRNA *RyhB* 的转录被激活,促进 Fe²⁺离子的吸收,以及将储存中的铁元素释放。同时 sRNA *RyhB* 还能够与耗铁蛋白的靶 mRNA 结合,降低铁离子的消耗^[38]。sRNA *RyhB* 与 Fur 蛋白相互作用从而调控细菌体内 Fe²⁺的平衡。Fe²⁺离子的代谢平衡对于致病菌的生存和侵袭有着重要的作用,而 sRNA 在代谢过程中发挥了不可替代的作用。

4 讨论

受到环境胁迫后细菌会诱导促进 sRNA 转录,sRNA 在调控过程中会改变基因的表达水平,而改变细菌的致病性以及生理特性。如同细菌的

耐药性,产生抗性的细菌会增强自身耐受性,以致难以被消灭。在生物代谢过程中,sRNA 能够同时调控多种基因的表达,使细菌的毒性、耐药性以及抗性表现出完全不同于之前的状态。sRNA 在参与细菌的应激反应过程中,能够增强或减弱细菌的致病性,提高或减少菌体对抗生素的敏感性,提升自身的耐受性。然而,目前关于 sRNA 的主要研究大多集中在细菌的毒性、耐药性、生物膜合成性,以及温度、酸胁迫下的抗性方面。sRNA 的网络调控机制错综复杂,相互影响。有研究发现适应高渗环境的沙门氏菌会降低自身的毒性,而提高生物膜的合成,同时对于氨基糖苷类、磺胺类药物表现出耐药性,显著性提高了对消毒剂、有机酸、胆盐的耐受性;而酸适应的沙门氏菌提高了自身的肠毒素,对于乙醇、NaClO 等消毒剂的耐受性明显降低。导致这一差异的主要原因是由于不同环境胁迫诱导下,转录出不同功能的 sRNA 所致。而在高参与酸协同应激条件下,发现诱变菌的存活率显著性提高。关于相关 sRNA 的功能验证还有待进一步研究。

在微生物界还存在着许多未知的 sRNA 等待探索,阐明 sRNA 对基因调控的机理,有助于更好地治疗因食源性致病菌引起的疾病。同时对于食源性致病菌的防治措施也将更为简便,在保留食物自身最大营养成分的同时,又能够彻底消除食源性致病菌的危害。这对于食品安全问题,是一项重大的突破,对于生物学研究也具有十分重大的意义。

参 考 文 献

- [1] GONG J, WANG C, SHI S, et al. Highly drug-resistant *Salmonella enterica* serovar Indiana clinical isolates recovered from broilers and poultry workers with diarrhea in China[J]. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2016, 60(3): 1943-1947.
- [2] AUGUSTE D H, RAGHAVAN R. Origin, evolution, and loss of bacterial small RNAs[J]. *Microbiology Spectrum*, 2018, 6(2): 487-497.
- [3] JOSE B R, GARDNER P P, BARQUIST L. Transcriptional noise and exaptation as sources for bacterial sRNAs[J]. *Biochem Soc Trans*, 2019, 47(2): 527-539.
- [4] WEBER L, THOEIKNE C, VOLK M, et al. The conserved *Dcw* gene cluster of *R. sphaeroides* is preceded by an uncommonly extended 5' leader featuring the sRNA UpsM[J]. *PloS One*, 2016, 11(11): e165694.
- [5] NAIR D, JOHNY A K. *Salmonella* in poultry meat production[M]. Switzerland: Springer, Cham, 2019: 1-24.
- [6] MANDIN P, CHAREYRE S, BARRAS F. A regulatory circuit composed of a transcription factor, IscR, and a regulatory, RNA, RyhB, controls Fe-cluster delivery[J]. *MBio*, 2016, 7(5): e009616.
- [7] MIYAKOSHI M, CHAO Y J, VOGEL J. Regulatory small sRNAs from the 3' regions of bacterial mRNAs[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2015, 24: 132-139.
- [8] ZHAO X, LIU R, TANG H, et al. A 3' UTR-derived non-coding RNA RibS increases expression of *cfa* and promotes biofilm formation of *Salmonella enterica* serovar Typhi[J]. *Research in Microbiology*, 2018, 169(6): 279-288.
- [9] HU Y, WANG Y, LI F. Study on simultaneous contamination of *Salmonella* and *Campylobacter* in retail chicken carcasses in Beijing[J]. *Journal of Hygiene Research*, 2015, 44(1): 68.
- [10] OKORIE-KANU O J, EZENDUKA E V, OKORIE-KANU C O, et al. Occurrence and antimicrobial resistance of pathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella spp.* in retail raw table eggs sold for human consumption in Enugu state, Nigeria[J]. *Veterinary World*, 2016, 9(11): 1312-1319.
- [11] RENNELLA E, SARA T, JUEN M, et al. RNA binding and chaperone activity of the *E. coli* cold-shock protein CspA[J]. *Nucleic Res*, 2017, 45(7): 4255-4268.
- [12] PORCHERON G, DOZOIS C M. Interplay between iron homeostasis and virulence: Fur and RyhB as major regulators of bacterial pathogenicity [J]. *Vet Microbiol*, 2015, 179(1/2): 2-14.
- [13] SHENG H, STAUFFER W T, HUSSEIN R, et al. Nucleoid and cytoplasmic localization of small RNAs in *Escherichia coli*[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(5): 2919-2934.
- [14] PANNEKOCK Y, HUIS IN'T VELD R A, SCHIP-

- PER K, et al. *Neisseria meningitidis* uses sibling small regulatory RNAs to switch from cataplerotic to anaplerotic metabolism[J]. *MBio*, 2017, 8(2): 2293–2316.
- [15] MAY K L, GRABOWICZ M. The bacterial outer membrane is an evolving antibiotic barrier [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(36): 8852–8854.
- [16] OKUDA S, SHERMAN D J, SILHAVY T J, et al. Lipopolysaccharide transport and assembly at the outer membrane: The PEZ model[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(6): 337–345.
- [17] ROJAS E R, BILLINGS G, ODERMATT P D, et al. The outer membrane is an essential load-bearing element in Gram-negative bacteria[J]. *Nature*, 2018, 559(7715): 617–621.
- [18] 江萍. 新疆动物源沙门氏菌耐药性及 MLST 分析[D]. 乌鲁木齐: 新疆农业大学, 2017.
- JIANG P. Drug resistance and MLST analysis of *Salmonella* from animals in Xinjiang [D]. Urumchi: Xinjiang Agricultural University, 2017.
- [19] LAYADA S, BENOURETH D E, COUCKE W, et al. Assessment of antibiotic residues in commercial and farm milk collected in the region of Guelma (Algeria)[J]. *International Journal of Food Contamination*, 2016, 3(1): 19.
- [20] LEE E J, GROISMAN E A. An antisense RNA that governs the expression kinetics of a multifunctional virulence gene [J]. *Mol Microbiol*, 2010, 76(4): 1020–1033.
- [21] GUEST R L, WANG J, WONG J L, et al. A bacterial stress response regulates respiratory protein complexes to control envelope stress adaptation[J]. *J Bacteriol*, 2017, 199(20): e00153–17.
- [22] 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 Pathog*, 2010, 6(3): e1000809.
- [23] 叶中杨, 邱怀雨, 祝丙华, 等. sRNA 调控细菌耐药相关基因表达研究进展[D]. 北京: 中国人民解放军疾病预防控制中心, 2018.
- YE Z Y, QIU H Y, ZHU B H, et al. Research progress of sRNA regulating bacterial drug resistance related gene expression [D]. Beijing: Institute for Disease Control and prevention of Chinese PLA, 2018.
- [24] GRAY A N, EGAN A J, VAN'T VEER I L, et al. Coordination of peptidoglycan synthesis and outer membrane constriction during *Escherichia coli* cell division[J]. *Elife*, 2015, 4: e07118.
- [25] CAVENEY N A, LI F K, STRYNADKA N C. Enzyme structures of the bacterial peptidoglycan and wall teichoic acid biogenesis pathways[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2018, 53: 45–58.
- [26] MITCHELL A M, SILHAVY T J. Envelope stress responses: Balancing damage repair and toxicity[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(7): 417–428.
- [27] FULAZ S, VITALE S, QUINN L, et al. Nanoparticle-biofilm interactions: The role of the EPS matrix [J]. *Trends in Microbiology*, 2019, 27(11): 915–926.
- [28] MARUZANI R, SUTTON G, NOCERNO P, et al. Exopolymeric substances (EPS) from *Salmonella enterica*: Polymers, proteins and their interactions with plants and abiotic surfaces[J]. *Journal of Microbiology*, 2019, 57(1): 1–8.
- [29] RUGARE M, GABRIEL L. Exopolymeric substances (EPS) from *Salmonella enterica*: Polymers, proteins and their interactions with plants and abiotic surfaces[J]. *Journal of Microbiology*, 2018, 57(1): 1–8.
- [30] ARTS I S, GENNARIS A, COLLET J F. Reducing systems protecting the bacterial cell envelope from oxidative damage[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(14): 1559–1568.
- [31] RADECK J, FRITZ G, MASCHER T. The cell envelope stress response of *Bacillus subtilis*: From static signaling devices to dynamic regulatory network[J]. *Curr Genet*, 2017, 63(1): 79–90
- [32] FANG C, LI L, SHEN L, et al. Structures and mechanism of transcription initiation by bacterial ECF factors[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(13): 7094–7104.
- [33] ACOSTA N, PUKATZKI S, RAIVIO T L. The *Vibrio cholerae* Cpx envelope stress response senses and mediates adaptation to low iron [J]. *J Bacteriol*, 2015, 197(2): 262–276.
- [34] YUN S, LEE E G, KIM S Y, et al. The CpxRA two-component system is involved in the maintenance of the integrity of the cell envelope in the rumen bacterium *Mannheimia succiniciproducens* [J]. *Curr Microbiol*, 2015, 70(1): 103–109.
- [35] 李宝华, 戈海泽, 刘树业. 环境胁迫下细菌非编码

- 小 RNA 对基因表达的调控[J]. 黑龙江医学, 2019, 43(6): 690–694.
- LI B H, GE H Z, LIU S Y. Regulation of gene expression by bacterial small non-coding RNA under environmental stress [J]. Heilongjiang Medical Science, 2019, 43(6): 690–694.
- [36] HAMMERLE H, VECEREK B, RESCH A, et al. Duplex formation between the sRNA DsrA and rpoS mRNA is not sufficient for efficient RpoS synthesis at low temperature[J]. RNA BIOJ, 2013, 10(12): 1834–1841.
- [37] MASSE E, GOTTESMAN S. A small RNA regulates the expression of genes involved in iron metabolism in *Escherichia coli*[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(7): 4620–4625.
- [38] WANG J, RENNIE W, LIU C, et al. Identification of bacterial sRNA regulatory targets using ribosome profiling [J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43 (21): 10308–10320.

Regulatory Mechanism of Non-coding MicroRNAs on Foodborne Pathogens

Zhai Ligong, Li Ganghui, Zhou Zijie, Huang Ju, Wang Junying, Yang Jianting*

(School of Food Engineering, Anhui Science and Technology University, Fengyang 233100, Anhui)

Abstract Bacterial food poisoning is a food safety problem, which is mainly caused by food borne pathogens. In the stage of food processing and storage, bacteria have evolved complex regulatory mechanisms to adapt to the harsh living environment. For example, it can improve the survival rate by changing the expression level of its own genes. Non coding small molecule RNA (sRNA), which is abundant in bacteria, plays an important role in regulation. SRNA can promote or inhibit protein synthesis in a variety of ways, which is closely related to the expression of bacterial physiological mechanisms, environmental stress tolerance, etc. Bacteria that induce sRNA transcription and regulate it due to environmental changes will have significant changes in physiology and resistance. It may lead to enhanced resistance of bacteria, which is difficult to be eliminated. At the same time, it will also increase its own toxicity and threaten human life and health. This article mainly reviewed the influence of sRNA on the pathogenicity of foodborne pathogens, and the regulation mode under stress due to environmental change, revealing the role of sRNA in biological adaptive evolution and life activities.

Keywords small non-coding RNA; gene expression; transcription factor; food borne pathogens; environmental stress; pathogenicity