

细菌中糖转运相关 sRNA 的生理调控功能

修宝林¹⁾, 郭睿¹⁾, 葛菁萍^{1),2)}*

(¹⁾黑龙江大学生命科学学院微生物黑龙江省高校重点实验室, 哈尔滨 150080;

(²⁾黑龙江大学农业微生物技术教育部工程中心, 哈尔滨 150500)

摘要 当细菌面对较高浓度的葡萄糖时,随着葡萄糖摄入,常会导致菌体内部葡糖-6-磷酸的大量累积。在磷酸糖浓度达到一定阈值时,就会形成一种毒性胁迫从而抑制菌体的代谢与生长。许多细菌则会通过一种小 RNA SgrS (sugar transport-related sRNA) 的转录后调控作用,来解除这种糖胁迫抑制作用。SgrS 在分子伴侣 Hfq 的协助下,与相应靶 mRNA 通过碱基互补配对方式结合,对 *ptsG* mRNA 和 *manXYZ* mRNA 进行负调控以减少糖类摄入,并对 *yigL* mRNA 进行正调控以增大糖类排出,从而提高细胞对糖胁迫的耐受性。与一般 sRNA 不同,SgrS 作为一种双功能 sRNA,除具有转录后调控功能外,还能够翻译出蛋白质 SgrT。SgrS 广泛存在于肠杆菌中,但不同菌属中 SgrS 的差异极大。本文主要对 SgrS 在细菌中的功能、分布及其差异进行综述。

关键词 小 RNA; 糖转运相关 sRNA; 磷酸转移酶系统; 转录后调控

中图分类号 Q7

Physiological Functions of the SgrS sRNA in Bacteria

XIU Bao-Lin¹⁾, GUO Rui¹⁾, GE Jing-Ping^{1),2)}*

(¹⁾Key Laboratory of Microbiology, Life Science College, Heilongjiang University, Harbin 150080, China;

(²⁾Engineering Research Center of Agricultural Microbiology Technology, Ministry of Education, Heilongjiang University, Harbin 150500, China)

Abstract When bacteria face higher glucose concentration, the intake of glucose often leads to a large accumulation of glucose-6-phosphate inside bacteria. When the concentration of phosphoglucose reaches a certain threshold, a toxic stress will be formed to inhibit the metabolism and growth of bacteria. Many bacteria remove this inhibition of sugar stress through the post-transcriptional regulation of a small RNA (sRNA)-SgrS (sugar transport-related sRNA). With the assistance of molecular chaperone Hfq, SgrS combines with the corresponding target mRNA by complementary pairing of base pairs, negatively regulates the *ptsG* and *manXYZ* mRNAs to reduce carbohydrate intake, and positively regulates the *yigL* mRNA to increase sugar excretion, thus improving the cellular tolerance to sugar stress. Unlike general sRNAs, SgrS is a dual-function sRNA, as it could be translated into the SgrT protein in addition to its post-transcriptional regulatory function. SgrS is widely distributed in Enterobacteriaceae, but it differs greatly in different genera. This article focuses on the function, distribution and difference of SgrS in bacteria.

Key words small RNA (sRNA); sugar transport-related sRNA (SgrS); phosphotransferase system; post-transcriptional regulation

收稿日期: 2018-03-06; 修回日期: 2018-04-05; 接受日期: 2018-05-10

国家自然科学基金项目 (No. 31570492); 黑龙江大学研究生科技创新科研基金项目 (No. YJSCX2017-061HLJU) 资助

* 通讯作者 Tel: 0451-86609016; E-mail: gejingping@126.com

Received: March 6, 2018; Revised: April 5, 2018; Accepted: May 10, 2018

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 31570492); Project of Scientific and Technological Innovation Research Fund for Graduate Students of Heilongjiang University (No. YJSCX2017-061HLJU)

* Corresponding author Tel: 0451-86609016; E-mail: gejingping@126.com

小 RNA (small RNA, sRNA) 是一种由基因组转录产生但绝大多数不编码蛋白质的 RNA 分子,其长度一般为 50 ~ 500 nt^[1]。在 sRNA 研究初期,根据其“非编码”的特性,曾将其命名为非编码 RNA (non coding RNA, ncRNA)。但之后的研究证明,少数小 RNA 能够编码短链蛋白质;而后在部分报道中,根据小 RNA 的调控功能,将其命名为调控 RNA (regulatory RNA, rRNA),但该种命名缩写 rRNA 与核糖体 RNA 相同,显然也并不适合;近 10 年来,small RNA 这一命名为大多数研究者采用,因此本文也采用这一命名。自第一条 sRNA-6S RNA (1967 年) 发现至今^[2],已半个世纪,但限于测序手段的限制,该领域早期的研究进展一直较为缓慢。而在 2002 年以后,随着生物信息学与 cDNA 文库的建立及分子克隆技术的发展,人们通过计算机技术和实验方法,已经鉴定出了几十种细菌基因组中的数百个 sRNA^[3]。随着大量的 sRNA 被发现,人们逐渐了解到,RNA 在整个生命进程中不再仅仅作为跨越时间与空间的遗传信息运载体而存在,它们通过与靶 mRNA 或相应的蛋白质相互作用,改变菌体自身新陈代谢、生理生长以及毒力因子的分泌水平,从而对多种环境胁迫进行快速应答^[4]。目前,关于 sRNA 的研究绝大多数集中于革兰氏阴性菌中的对靶 mRNA 的调控^[5],在此调控过程中常需要分子伴侣蛋白质 Hfq (host factor required for phage Q β RNA replication) 的协助^[6]。Hfq 是细菌中的一种同源六聚体环蛋白质,它的保守性极高,其空间结构与真核生物中 Sm 蛋白具有高度相似性。因此,被认为参与 RNA 的剪切加工^[7]。Hfq 的近端(N 端)能够结合富含尿嘧啶的 sRNA,远端(C 端)能够结合富含腺嘌呤的 mRNA,借助于 Hfq 的“桥梁”作用,能够形成复合体 sRNA-Hfq-mRNA,从而协助 sRNA 对靶 mRNA 发挥调控作用^[8]。在形成此复合体过程中,Hfq 可以提高自身周围 sRNA 和 mRNA 的浓度,并在结合过程中,改变两种 RNA 结构,防止或者促进两种 RNA 的同时降解^[9]。此外,由于 Hfq 的两端具有多个 RNA 结合位点,但 Hfq 在菌体内含量较低,因此,存在不同 sRNA, mRNA 与 Hfq 两端竞争性结合现象^[10,11]。Hfq 在某些 sRNA 的转录后调控过程中发挥重要作用,如 SgrS 对 *manX* mRNA 进行负调控时,未见 Hfq 的协助,则 SgrS 将无法阻止 *manX* mRNA 与核糖体的结合,从而失去调控作用^[12]。

sRNA 进行转录后调控时,在分子伴侣 Hfq 协助下,通过部分碱基互补配对,将自身 3 端与靶

mRNA 的 5 端结合,从而控制靶 mRNA 的稳定性和翻译水平。根据调控效果可将调控方式分为正调控和负调控。其中,正调控作用方式有两种,一种作用方式是 sRNA 通过与 mRNA 结合,去除 mRNA 复杂的空间结构,暴露出 mRNA 上的核糖体结合位点 (ribosome binding site, RBS),从而促进该 mRNA 的翻译;另一种作用方式则是通过与 mRNA 结合后,sRNA 将该 mRNA 上的核酸酶 RNase E 识别位点覆盖,防止 mRNA 被核酸酶 RNase E 降解,延长了 mRNA 在细胞中的存在时间,最终表达出更多的蛋白质。而负调控的作用方式与正调控相反,sRNA 通过阻止靶 mRNA 与核糖体结合从而抑制靶 mRNA 翻译,或者促进靶 mRNA 的降解,降低菌体内该 mRNA 的数量。在部分细菌中,两种正负调控作用方式同时存在^[13-15]。

sRNA 作为一种调节因子影响着细菌内基因的表达,通过对相应靶 mRNA 的调控,使菌体快速的对外界环境刺激做出应答。根据现有文献报道,对于 sRNA 的研究大多集中于革兰氏阴性菌(如大肠杆菌和沙门氏菌)^[5],在革兰氏阳性菌中较少。目前,sRNA 的研究热点主要是关于 sRNA 对铁代谢、糖代谢、氨基酸代谢及病原菌致病性的调控作用^[16-19]。本文对糖代谢中主要调节因子 SgrS (sugar transport-related sRNA) 的功能,以及不同菌属中的 SgrS 差异进行综述,为了解微生物代谢过程中的调控途径及工业发酵菌种改造提供理论依据。

1 糖转运相关 sRNA 的功能

SgrS 最早于 2003 年在大肠杆菌中通过免疫共沉淀法证明,其能与分子伴侣蛋白质 Hfq 紧密结合而被发现,并被命名为 RyaA^[6]。而后,经过试验证实,当菌体受到较高的葡萄糖压力,胞内的磷酸葡萄糖浓度过大时,RyaA 能够通过与编码膜上葡萄糖运载体 EIICB^{Glc} 的 *ptsG* 的 mRNA 结合,加速该 mRNA 的降解,从而减少葡萄糖的摄入,增强菌体对糖胁迫的耐受性。由此,将 RyaA 重新命名为 SgrS^[20]。

目前,已经阐明的 SgrS 的调控靶 mRNA 主要有 3 个,分别是 *ptsG*、*manXYZ* 及 *yigL* mRNA^[6]。

1.1 对 *ptsG* mRNA 的转录后调控

大肠杆菌中的 *ptsG* 基因能够编码细胞膜上葡萄糖运载体 EIICB^{Glc},该运载蛋白质能够在跨膜转运葡萄糖时并将其磷酸化,形成葡糖-6-磷酸。当菌体面对较高的葡萄糖压力,胞内的磷酸葡萄糖浓度达到一定阈值时,会促进 SgrR 的转译。而 SgrR 作

为转录激活因子能够增强 *SgrS* 的转录水平。转录出的 *SgrS* 能够在分子伴侣 Hfq 的协助下,通过不完全的碱基互补配对结合于 *ptsG* mRNA 的 5 端,暴露出该 mRNA 上核糖核酸酶 RNase E 的识别位点,从而加速 mRNA 降解,减少细胞膜上葡萄糖运载体 EIICB^{Glc} 的数量,最终抑制菌体细胞对葡萄糖的摄入^[15]。

1.2 对 *manXYZ* mRNA 的转录后调控

大肠杆菌中的 *manXYZ* 基因能够编码细胞膜上糖运载体 EII^{Man}。与葡萄糖 EIICB^{Glu} 的功能类似,该转运蛋白质亦能够在跨膜转运糖分子的过程中将其磷酸化,形成葡萄糖-6 磷酸,但该运载体的运载范围更广,除葡萄糖外,还能够转运半乳糖、甘露糖、海藻糖及葡萄糖的衍生物,如 2-脱氧葡萄糖、葡萄糖胺等^[21]。

作为多顺反子的 *manXYZ*,其中 *manX* 能够编码糖运载体 EII^{Man} 中的位于细胞质中的部分 EIIAB^{Man},而 *manY* 和 *manZ* 分别能够编码糖运载体 EII^{Man} 中的位于细胞膜上的部分 EIIC^{Man} 和 EIID^{Man}。当 *SgrS* 单独结合在 *manX* mRNA 上时,能够覆盖该 mRNA 上的核糖体结合位点(RBS),抑制其翻译。在此过程中,另一种 sRNA DicF 也能够通过阻止 *manX* mRNA 与核糖体结合,从而抑制该基因翻译。但与 *SgrS* 相比,DicF 的抑制效果相对较弱^[12,22];而 *SgrS* 单独结合于 *manX* 和 *manY* mRNA 之间的结合位点时,又能够阻止核糖体与 *manY* mRNA 结合,同时抑制 *manY* 和 *manZ* mRNA 的翻译;而当 *SgrS* 同时结合于 *manXYZ* mRNA 上的两个结合位点时,则会在核糖核酸酶 RNase E 作用下,将 *manXYZ* mRNA 降解^[23]。

1.3 对 *yigL* mRNA 的转录后调控

与 *ptsG* 和 *manXYZ* 两种基因的作用相反,沙门氏菌中的 *yigL* 基因能够编码位于细胞质中的一种磷酸酶,该酶能够将胞内已经磷酸化的葡萄糖去磷酸化,而后通过自由扩散及相应的运载体将去磷酸化的葡萄糖运出细胞,从而提高菌体对糖胁迫的耐受性^[24]。当胞内的磷酸葡萄糖浓度较大时,*SgrS* 能够结合于双顺反子 *pldB-yigL* 中的 *pldB* mRNA,从而将 *yigL* mRNA 中的核糖核酸酶 RNase E 识别位点覆盖,防止其被降解,延长了 *yigL* mRNA 在菌体内的存在时间,从而翻译出更多的磷酸酶来解除胞内过高的磷酸葡萄糖压力^[25]。

与一般 sRNA 不同, *SgrS* 作为一种双功能 sRNA,除能发挥转录后调控作用外,大多数肠杆菌

中的 *SgrS* 还能转录出蛋白质 *SgrT*^[26,27]。编码该蛋白质的基因位于 *sgrS* 中靠近 5 端一侧,长度约为 130 nt。其转译产物一般含有 40 ~ 50 个氨基酸, *SgrT* 能够特异性结合在运载体 PtsG 位于细胞膜上的 EIIC^{Glc} 部分,关闭运载体 PtsG 对葡萄糖的转运功能,从而激活对其他糖类的利用,使得菌体能够更好的生存于多种碳源并存的环境中^[28]。 *SgrS* 和 *SgrT* 从两个层面上解决菌体受到糖胁迫时的糖转运问题。其中, *SgrS* 通过对多个靶 mRNA 进行转录后调控,改变胞内相关靶 mRNA 的数量。而 *SgrT* 则通过抑制新产生的葡萄糖运载体蛋白 PtsG 的运输能力。二者以 *SgrS* 作用为主,分别从转录和蛋白质水平来发挥功能,相辅相成,使得菌体在面对糖胁迫时能够良好地生长。

由于转录激活因子 *SgrR*, sRNA *SgrS* 及蛋白质 *SgrT* 功能上的协调性,目前已将三者合称为 *SgrRST* 系统^[29]。其中,转录激活因子 *SgrR* 能够在胞内磷酸糖的浓度过大,抑制菌体正常代谢时,结合到 *sgrS* 基因的相应位点,促进 *sgrS* 基因的转录。

Set 是一种质子力驱动流出泵,由于其能够将胞内过多的 IPTG 运出胞外,从而解除该物质对细胞的毒性胁迫而被人所了解。而后的研究发现, *sgrS* 位于 *set* 基因上游,二者形成一个操纵子,共用一个启动子,并同时被转录激活因子 *SgrR* 促进转录。当面对较高的糖压力时,位于细胞膜上的 *Set* 可以将胞内葡萄糖及其类似物运出胞外,从而降低菌体内部的糖浓度,增强细菌对糖胁迫的耐受性^[30]。

2 糖转运相关 sRNA 在肠杆菌中的分布差异

虽然 *SgrS* 广泛存在于肠杆菌中,但该 sRNA 的同源基因在不同菌属中差异极大。根据基因的同源性,利用转录激活因子 *SgrR* 编码基因定位出不同菌属中的 sRNA *SgrS*,通过软件 Artemis 确定可能的开放阅读框(open reading frame, ORF)中的起始与终止密码子^[31],而后利用 BL2Seq 等软件将上述 ORF 与 *E. coli* K12 中的 *SgrT* 进行比对。最终定位出 22 条 *SgrS* 的同源基因。经过比对发现,这些 sRNA 除发挥碱基互补配对的 3 末端保守性较高外,彼此间序列相似性极低,其中尤以 *SgrT* 的编码序列差异最为显著。此外,碱基互补序列中 G:C 含量要明显高于非互补序列。

在含有 *SgrS* 同源基因 17 种菌属中,均为革兰氏阴性菌,除 *Aeromonas* 外,其余菌属都属于 γ -变形

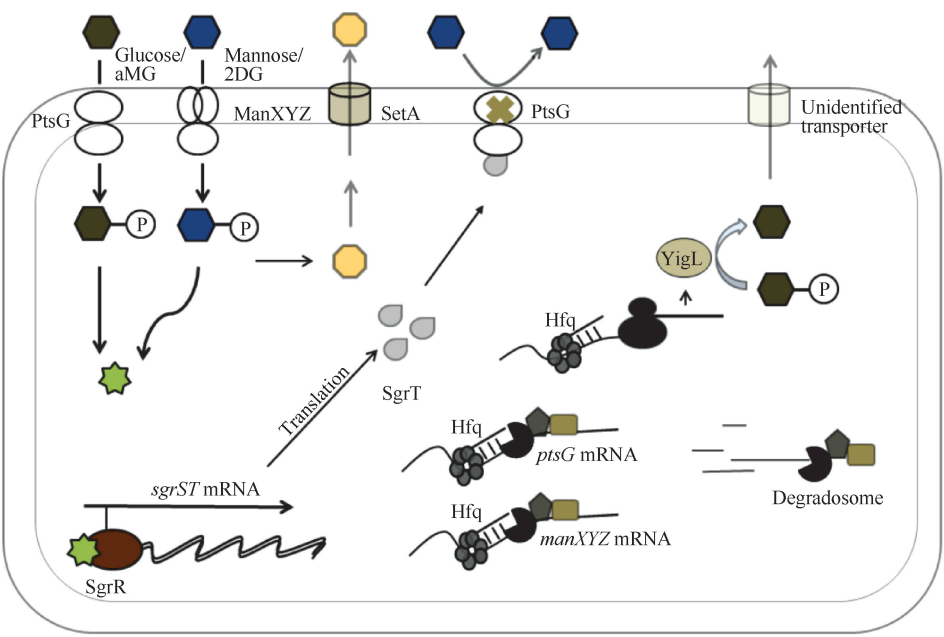


Fig. 1 Model for the SgrS-mediated glucose-phosphate (GP) stress response During the glucose-phosphate stress, SgrR activates transcription of *sgrS*. SgrS associates with Hfq and negatively regulates the *ptsG* and *manXYZ* mRNAs, which encode major PTS sugar transporters. In addition, SgrS positively regulates the *yigL* mRNA, which encodes a phosphatase. Dephosphorylation of sugars is a prerequisite for their efflux through unknown transporters. The regulation of these target mRNAs by SgrS, in turn, helps cellular recovery from the GP stress. a MG, α-MG; P, phosphate group^[15,28,30]

菌纲中的肠杆菌科。其中, *Yersinia enterocolitica* 含有的 sRNA SgrS 最短, 为 84 nt, 并且该 sRNA 不能翻译出蛋白质 SgrT; 而 *Klebsiella pneumoniae* 中的 sRNA SgrS 最长, 为 410 nt, 编码的 SgrT 含有 50 个氨基酸; 而编码最长 SgrT (58 aa) 的菌属则为 *Aeromonas hydrophila* 和 *Aeromonas salmonicida*, 其 sRNA-SgrS 长度分别为 330 nt 和 325 nt。由此可知, sRNA SgrS 的长度与所翻译出的蛋白质 SgrT 长度并无明显的相关性。而在上述菌属中, 该 sRNA 3 末端含有一段 5'-CUGAGUAuUGGUG-3' 的保守序列, 其中除“u”位点可变外, 其他位点均不变。现已证明, 此段序列是 SgrS 与靶 mRNA PtsG 进行碱基互补配对的关键部分^[32]。

3 问题与展望

sRNA 作为一种调节因子广泛参与细菌新陈代谢、生理生长以及毒力因子分泌等过程的调控。如 RyhB 通过对细胞色素等基因的表达, 进行负调控以维持菌体中铁平衡外^[33], 还能够通过降低菌体的代谢水平, 从而增强菌体对抗生素及其他压力胁迫的耐受性^[34]。但同一种 sRNA 在不同菌属中的功能存在着明显的差异。如 *E. coli* 中的 SgrS 通过对 *ptsG*、*manXYZ*、*asd*、*adiY*、*folE* 和 *purR* mRNA 的调控,

影响着 *E. coli* 中的糖代谢及其他相关代谢活动^[35]; 而 *Salmonella enterica* serovar Typhimurium 中的 SgrS 除通过对 *ptsG*、*manXYZ* 和 *yigL* mRNA 调控从而影响糖代谢外, 还能够特异性的对编码分泌效应毒性蛋白质的 *sop* mRNA 进行负调控, 改变 *Salmonella enterica* serovar Typhimurium 的致病性水平^[36]。此外, sRNA 在参与多种代谢调控活动过程中与相应靶 mRNA 的结合方式, 以及具体的调控机制目前仍不十分清楚。虽然有报道显示, 通过单分子荧光原位杂交技术和超分辨显微镜对 *E. coli* 中 SgrS 及相应的靶 mRNA 进行胞内实时观察, 但依旧不能详尽解释 SgrS 在转录后调控过程中发挥的复杂作用^[37]。

根据 SgrS 对菌体糖代谢的调控作用, 已有研究报告显示, 通过对 *E. coli* K12 菌株中 *sgrS* 基因进行过表达, 能够显著降低该菌株的产乙酸能力^[38]。这为 sRNA 应用于工业发酵菌种的改造提供了可能, 此外, 结合 SgrS 对致病菌株毒力因子分泌水平的影响, 又为细菌病害的防止开辟出新的研究方向。随着科学技术的不断发展, 对于非编码 sRNA 的相关研究工作的进一步深入, 在不久的将来, sRNA 在菌体内复杂的调控机制将会取得进一步进展。而这将为合成生物学、基因工程以及工业微生物育种技术

的发展奠定良好的理论基础。

参考文献 (References)

- [1] Wassarman KM, Zhang A, Storz G. Small RNAs in *Escherichia coli* [J]. Trends Microbiol, 1999, **7** (1): 37-45
- [2] Hindley J. Fractionation of ^{32}P -labelled ribonucleic acids on polyacrylamide gels and their characterization by fingerprinting [J]. J Mol Biol, 1967, **30** (1): 125-136
- [3] Richards GR, Vanderpool CK. Molecular call and response; the physiology of bacterial small RNAs [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, **1809** (10): 525-531
- [4] Delhas N, Forst S, Mic F; an antisense RNA gene involved in response of *Escherichia coli* to global stress factors [J]. J Mol Biol, 2001, **313** (1): 1-12
- [5] Kang Z, Zhang C, Zhang J, et al. Small RNA regulators in bacteria: powerful tools for metabolic engineering and synthetic biology [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2014, **98** (8): 3413-3424
- [6] Zhang A, Wassarman KM, Rosenow C, et al. Global analysis of small RNA and mRNA targets of Hfq [J]. Mol Microbiol, 2003, **50** (4): 1111-1124
- [7] Wilusz CJ, Wilusz J. Eukaryotic Lsm proteins: lessons from bacteria [J]. Nat Struct Mol Biol, 2005, **12** (12): 1031-1036
- [8] Moll I, Leitsch D, Steinhauser T, et al. RNA chaperone activity of the Sm-like Hfq protein [J]. EMBO Rep, 2003, **4** (3): 284-289
- [9] Soper TJ, Woodson SA. The *rpoS* mRNA leader recruits Hfq to facilitate annealing with DsrA sRNA [J]. RNA, 2008, **14** (9): 1907-1917
- [10] Hussein R, Lim HN. Disruption of small RNA signaling caused by competition for Hfq [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, **108** (3): 1110-1115
- [11] Fender A, Elf J, Hampel K, et al. RNAs actively cycle on the Sm-like protein Hfq [J]. Genes Dev, 2010, **24** (23): 2621-2626
- [12] Azam MS, Vanderpool CK. Translational regulation by bacterial small RNAs via an unusual Hfq-dependent mechanism [J]. Nucleic Acids Res, 2018, **46** (5): 2585-2599
- [13] Tanaka Y, Kimata K, Inada T, et al. Negative regulation of the *pts* operon by Mlc; mechanism underlying glucose induction in *Escherichia coli* [J]. Genes Cells, 1999, **4** (7): 391-399
- [14] Vanderpool CK, Gottesman S. Involvement of a novel transcriptional activator and small RNA in post-transcriptional regulation of the glucose phosphoenolpyruvate phosphotransferase system [J]. Mol Microbiol, 2004, **54** (4): 1076-1089
- [15] Sun Y, Vanderpool CK. Physiological consequences of multiple-target regulation by the small RNA SgrS in *Escherichia coli* [J]. J Bacteriol, 2013, **195** (21): 4804-4815
- [16] Nairz M, Schroll A, Sonnweber T, et al. The struggle for iron-metal at the host-pathogen interface [J]. Cell Microbiol, 2010, **12** (12): 1691-1702
- [17] Revelles O, Millard P, Nougayrède JP, et al. The carbon storage regulator (Csr) system exerts a nutrient-specific control over central metabolism in *Escherichia coli* strain Nissle 1917 [J]. PLoS One, 2013, **8** (6): e66386
- [18] Sharma CM, Papenfort K, Pernitzsch SR, et al. Pervasive post-transcriptional control of genes involved in amino acid metabolism by the Hfq-dependent Gcv B small RNA [J]. Mol Microbiol, 2011, **81** (5): 1144-1165
- [19] McBroom AJ, Kuehn MJ. Release of outer membrane vesicles by Gram-negative bacteria is a novel envelope stress response [J]. Mol Microbiol, 2007, **63** (2): 545-558
- [20] Balasubramanian D, Vanderpool CK. New developments in post-transcriptional regulation of operons by small RNAs [J]. RNA Biol, 2013, **10** (3): 337-341
- [21] Vanderpool CK. Physiological consequences of small RNA-mediated regulation of glucose-phosphate stress [J]. Curr Opin Microbiol, 2007, **10** (2): 146-151
- [22] Balasubramanian D, Ragunathan PT, Fei J, et al. A prophage-encoded small RNA controls metabolism and cell division in *Escherichia coli* [J]. mSystems, 2016, **1** (1). pii: e00021-15
- [23] Richards GR, Patel MV, Lloyd CR, et al. Depletion of glycolytic intermediates plays a key role in glucose-phosphate stress in *Escherichia coli* [J]. J Bacteriol, 2013, **195** (21): 4816-4825
- [24] Rice JB, Balasubramanian D, Vanderpool CK. Small RNA binding-site multiplicity involved in translational regulation of a polycistronic mRNA [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, **109** (40): E2691-2698
- [25] Papenfort K, Sun Y, Miyakoshi M, et al. Small RNA-mediated activation of sugar phosphatase mRNA regulates glucose homeostasis [J]. Cell, 2013, **153** (2): 426-437
- [26] Kosfeld, Jahreis K. Characterization of the interaction between the small regulatory peptide SgrT and the EIICBGlc of the glucose-phosphotransferase system of *E. coli* K-12 [J]. Metabolites, 2012, **2** (4): 756-774
- [27] Raina M, Storz G. SgrT, a small protein that packs a sweet punch [J]. J Bacteriol, 2017, **199** (11). pii: e00130-17
- [28] Lloyd CR, Park S, Fei J, et al. The small protein SgrT controls transport activity of the glucose-specific phosphotransferase system [J]. J Bacteriol, 2017, **199** (11). : e00869-16
- [29] Vanderpool CK, Gottesman S. The novel transcription factor SgrR coordinates the response to glucose-phosphate stress [J]. J Bacteriol, 2007, **189** (6): 2238-2248
- [30] Sun Y, Vanderpool CK. Regulation and function of *Escherichia coli* sugar efflux transporter A (SetA) during glucose-phosphate stress [J]. J Bacteriol, 2011, **193** (1): 143-153
- [31] Carver T, Berriman M, Tivey A, et al. Artemis and ACT: viewing, annotating and comparing sequences stored in a relational database [J]. Bioinformatics, 2008, **24** (23): 2672-2676
- [32] Horler RS, Vanderpool CK. Homologs of the small RNA SgrS are broadly distributed in enteric bacteria but have diverged in size and sequence [J]. Nucleic Acids Res, 2009, **37** (16): 5465-5476
- [33] Meibom KL, Cabello EM, Bernier-Latmani R. The small RNA RyhB is a regulator of cytochrome expression in *Shewanella oneidensis* [J]. Front Microbiol, 2018, **9**: 268
- [34] Zhang S, Liu S, Wu N, et al. Small non-coding RNA RyhB mediates persistence to multiple antibiotics and stresses in uropathogenic *Escherichia coli* by reducing cellular metabolism [J]. Front Microbiol, 2018, **9**: 136
- [35] Papenfort K, Podkaminski D, Hinton JC, et al. The ancestral SgrS RNA discriminates horizontally acquired *Salmonella* mRNAs through a single G-U wobble pair [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, **109** (13): E757-764
- [36] Bobrovskyy M, Vanderpool CK. Diverse mechanisms of post-transcriptional repression by the small RNA regulator of glucose-phosphate stress [J]. Mol Microbiol, 2016, **99** (2): 254-273
- [37] Fei J, Singh D, Zhang Q, et al. RNA biochemistry. Determination of *in vivo* target search kinetics of regulatory non-coding RNA [J]. Science, 2015, **347** (6228): 1371-1374
- [38] Negrete A, Majdalani N, Phue JN, et al. Reducing acetate excretion from *E. coli* K-12 by over-expressing the small RNA SgrS [J]. N Biotechnol, 2013, **30** (2): 269-273