

文章编号: 1006-3080(2026)03-0305-10

DOI: 10.14135/j.cnki.1006-3080.20250409002

细菌非编码 RNA 分子伴侣蛋白 Hfq 的结构、功能及其应用

傅钰荪¹, 储上淳¹, 刘书玉¹, 崔相镐², 邵 帅¹, 王启要¹

(1. 华东理工大学生物工程学院, 生物反应器工程全国重点实验室, 上海 200237;

2. 首尔大学, 分子生物与毒理安全国家实验室, 首尔 151-742)

摘要: 细菌非编码 RNA 分子伴侣蛋白 Hfq (Host factor for phage Q β replication) 是一种 RNA 结合蛋白, 被认为是促进细胞 RNA-RNA 相互作用的主要核酸调节因子, 在很多细菌中广泛存在。菌体中的部分非编码小 RNA (sRNA) 发挥转录后调控基因表达需要分子伴侣 Hfq 的参与, Hfq 可以促进 sRNA 与其目的 mRNA 的互补配对, 进而影响翻译的进行或者 mRNA 的稳定性。尽管目前有关 Hfq 的研究在近些年有了很多进展, 但其具体识别机制和动态调控过程仍不完全清楚, Hfq 与 sRNA 及 mRNA 相互作用的分子机制仍需进一步解析。本文结合国内外研究前沿以及相关研究工作整理描述了 Hfq 的结构特征、与 sRNA 的协同作用机制、靶标 mRNA 分子捕获鉴定方法以及其生物学功能。这将有助于更全面地理解 Hfq 在细菌基因表达调控网络中的重要性, 尤其是在代谢和毒力调控中的重要作用。

关键词: Hfq; 非编码小 RNA; 转录后调控; mRNA; 生物应用

中图分类号: Q93

文献标志码: A

细菌非编码 RNA 分子伴侣蛋白 Hfq (Host factor for phage Q β replication) 的发现历史可以追溯到 1968 年, 最初被认为是噬菌体 Q β 在大肠杆菌中复制的必需因子^[1-2]。非编码小 RNA (sRNA) 是细菌中一类不编码蛋白质的短 RNA 分子, 通常在 50~500 个核苷酸之间, 通过与靶标 mRNA 的碱基配对来调控基因表达, 是细菌基因表达网络的快速调控开关。Hfq 促进 sRNA 与 mRNA 配对并形成稳定复合物, 在转录后水平精确控制靶标 mRNA 的翻译和稳定性^[3]。在 Hfq 的帮助下, sRNA 和靶标 mRNA 形成复杂精细的调控网络, 广泛参与细菌的多种生理过程, 包括环境应激响应、毒力表达及代谢调控^[3]。Hfq 在许多细菌中高度保守, 尤其是在革兰氏阴性菌中, 包括其与 RNA 结合区域的序列高度保守、形成保守的六聚体结构、促进 sRNA 与靶标 mRNA 结合的功能保守。Hfq 在不同细菌的高度保守性和广泛存在表明其在

细菌进化中具有重要意义, 其存在为细菌提供进化优势, 确保细菌能够在多变的环境中生存和繁殖^[4]。因此, Hfq 被认为是细菌中真正的转录后调节因子。本文将从 Hfq 的结构特征、与 sRNA 的协同作用机制、靶标 mRNA 分子捕获鉴定方法以及其生物学功能等方面进行系统综述, 为 Hfq 的功能机制解析奠定基础。

1 Hfq 结构特征

细菌非编码 RNA 分子伴侣蛋白 Hfq 是一种 RNA 结合蛋白, 广泛存在于原核生物和古生菌中。Hfq 与真核生物中 sRNA 结合蛋白 Sm 蛋白具有高度同源性, 呈环状结构, 是一种由 6 个 Sm/Lsm (Sm-Like) 家族单体组成的六聚体蛋白, 每个亚基包含 5 个 β -片层和 1 个 N 端 α -螺旋, 拓扑构象呈 $\beta 5-\alpha 1-\beta$ -

收稿日期: 2025-04-09

基金项目: 国家重点研发计划政府间国际科技创新合作专项 (2022YFE0101200); 国家现代农业产业技术体系项目 (CARS-47)

作者简介: 傅钰荪 (2004—), 女, 研究方向为病原菌致病机制。E-mail: sandy-fu@outlook.com

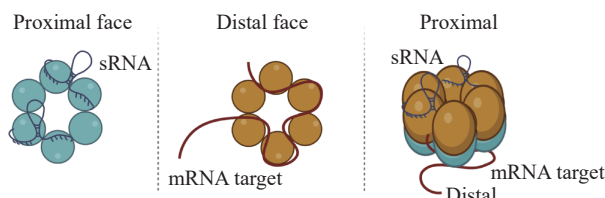
通信联系人: 邵 帅, E-mail: shaoscott@ecust.edu.cn; 王启要, E-mail: oaiwqiyao@ecust.edu.cn

引用本文: 傅钰荪, 储上淳, 刘书玉, 等. 细菌非编码 RNA 分子伴侣蛋白 Hfq 的结构、功能及其应用 [J]. 华东理工大学学报 (自然科学版), 2026, 52(3): 305-314.

Citation: FU Yusun, CHU Shangchun, LIU Shuyi, *et al.* Bacterial Non-Coding RNA Chaperone Hfq: Structure, Function and Application [J]. Journal of East China University of Science and Technology, 2026, 52(3): 305-314.

$\beta 2$ - $\beta 3$ - $\beta 4$ ^[5-8]。

Hfq 的六聚体结构在革兰氏阴性、阳性细菌中高度保守,形状呈“甜甜圈”形,有两个不对称的面(如图 1 所示):近端面 (Proximal face) 和远端面 (Distal face),每一侧都有一个独立的 RNA 结合位点^[9]。其中,暴露出单体 α -螺旋的凸面被定义为近端面,而大部分 β -片层暴露出来的凸面被称为远端面。已有研究表明,在 Hfq 近端面的中心孔附近,每个 Hfq 单体结合一个核苷酸和富含尿嘧啶的 RNA 序列,并参与 RNA 二级结构重排^[10-13]。而远端面则与 Hfq 结合 mRNA 有关,倾向和 ARN 结构域发生作用^[14],并负责识别 mRNA 的 5'-polyA 序列,作为第 2 个 sRNA 结合位点^[15]。在离中心孔最远的 Hfq 核外侧表面也发现了第 3 个结合位点,由 α -螺旋的 C 端残基组成,称为外侧边缘或侧面^[16],其静电表面电位的差异是导致革兰氏阴性、阳性菌中 Hfq 同源物退火功能差异的重要原因^[17]。相比革兰氏阳性菌,革兰氏阴性菌中 Hfq 的外侧边缘携带更多正电荷^[18-19]。研究发现 RNA 退火速度随 Hfq 外侧边缘精氨酸残基数量增加而加快,并且这一变化与近端和远端结合位点的变化无关^[20]。这 3 个结合位点确保 Hfq 能够同时结合和调控两条不同的 RNA 链,对于 Hfq 作为 sRNA 和 mRNA 伴侣蛋白至关重要^[21]。



The left image shows the proximal face of Hfq bound to sRNA;
The middle image displays the distal face of Hfq bound to mRNA;
The right image illustrates the lateral view of Hfq mediating sRNA and mRNA interaction

图 1 Hfq 介导的 sRNA 调控结构基础

Fig. 1 Structure basis of sRNA regulation mediated by Hfq

此外, Hfq 还有一个非结构性的羧基末端区域 (CTD, C-Terminal Domain), 其长度和序列高度可变, 目前仅在少数 Hfq 同源物结构中观察到^[22-23]。在革兰氏阳性菌中, CTD 几乎不存在或严重缩短, 而在革兰氏阴性菌中, CTD 的长度则有很大差异^[24]。虽然 CTD 的长度不同, 但在大多数革兰氏阴性菌中高度保守的 P64 被认为是核心结构域的末端和 CTD 的起始, 中部在长度和序列上都具有最大的可变性和物种特异性, 保守的 DSEETE 酸性残基被定义为 CTD 尾部。在大肠杆菌中, 第 66 位氨基酸残基 R66 高度保守, 被证明在核心的外侧边缘堆积^[25]。

已有研究表明, CTD 具有多种功能特性, 参与淀粉样蛋白形成、DNA 包装以及与细胞膜的相互作用^[26]。

2 Hfq 参与 sRNA 调控机制

目前, 研究人员共提出两种 Hfq 促进 sRNA-mRNA 退火结合的模型, 分别为 Class I 和 Class II (表 1)。Class I 模型中, sRNA 通过 3'端富含尿嘧啶的 Rho 非依赖型终止子与 Hfq 的近端侧结合, 靶标 mRNA 则通过 AAN 基序与 Hfq 的远端结合位点结合, 形成 sRNA-Hfq-mRNA 三元复合物, 导致 sRNA 与靶标 mRNA 退火结合, 进而被 RNase 降解^[15]。Class II 模型中, sRNA 采用与 Class I 中 sRNA 相同的基序结合在 Hfq 的近端侧, 但靶标 mRNA 则与 Hfq 的边缘 UU 结合位点 (RNA 中特定的序列特征, 通常由两个尿嘧啶 (U) 组成, 即 UU, 是 RNA 中具有特定的功能和作用的保守性结构) 结合。当形成的 sRNA-Hfq-mRNA 复合物被降解后, sRNA 仍与 Hfq 结合并继续结合新生成的 mRNA 形成新的复合物。因此, Class I 中 sRNA 在每次与靶标 mRNA 相互结合后被降解, 不会在细胞中积累, 常作为应答元件; 而在 Class II 中, sRNA 则会在菌体内保留积累, 作为基因表达的沉默者^[27-28]。

Hfq 促进 Class I 和 Class II 中 sRNA 退火结合是由 sRNA 和 mRNA 与 Hfq 结合启动。两种 sRNA 都会经历茎区重排, 识别暴露于 Hfq 侧边缘区域的结合序列, 进而退火^[20, 29]。但 Class I 中 sRNA 的退火和释放都独立于 Hfq CTD 功能域, 而 Class II 中 sRNA 退火后产物的释放则依赖 CTD 增强^[30]。因此, CTD 在区分 Class I 和 Class II 中 sRNA 与 Hfq 结合起重要作用, 其缺失会消除 Hfq 结合 Class II 中 sRNA 的偏好性^[31]。此外, Hfq 通过 CTD 降低与 Class I 中 sRNA 结合的亲和力, 确保 Class II 中 sRNA 优先与 Hfq 结合, 建立 Hfq 与 sRNA 结合的层次结构^[25, 30]。

最近, Santiago-Frangos 等^[31]提出了一个更复杂的 Hfq 特异性促进 sRNA 与靶标 mRNA 结合模型。其中, CTD 通过酸性尾部与边缘的碱性斑块相互作用, 稳定 Hfq 六聚体结构, 从而证实了 CTD 的置换以及 CTD 之间相互作用的破坏会导致 Hfq 六聚体结构失稳。RNA 和 CTD 在 Hfq 边缘处相互结合, 二者的协调作用使得 CTD 能够筛选检查 RNA 与 Hfq 之间的相互作用, 从而防止 RNA 非特异性结合 Hfq。此外, CTD 与 Hfq 核心区域 (保守的 Sm 结构域) 之间存在 6 种不同的相互作用 (Hfq 六聚体环状结构中每个单体都包含 CTD 和核心区域), 而六聚体中每个单

表 1 Hfq 介导的 sRNA 和 mRNA 与 Hfq 结合模型特征
Table 1 Features of Hfq-mediated interactions between sRNA and mRNA

Model	sRNA degradability	CTD dependency	Binding preference	Edge competition	Function
Class I	Concentration decreases with each interaction with the target, does not accumulate in the cell	Binding, annealing, and release are independent of CTD	Does not preferentially bind to Hfq in the presence of CTD	Competes with CTD for the alkaline plaque at the edge when binding	Acts as a response element
Class II	Can be retained in the cell unless "inactivated" by other biological mechanisms	Binding and annealing are independent of CTD, but the release of annealed sRNA-mRNA products requires or is enhanced by CTD	Preferentially binds to Hfq in the presence of CTD	Does not face competition for the distal face binding site	Acts as a silencer of cellular functions

体的 CTD-核心区域相互作用强度可能不同, RNA 可以逐步将 CTD 从核心上置换下来, 而非一次性全部解离, 这种渐进式的相互作用将使 Hfq 不仅能够接触 RNA 的不同区域, 并且能够依次结合不同的 RNA 分子, 同时不影响另一个 RNA 分子的结合。

有关 Hfq 具体识别机制以及其与靶标 mRNA 分子相互作用的机制研究在近些年有了进一步的突破。Rodgers 等^[32]使用单分子共定位共转录组装(smCoCoA)技术监测大肠杆菌 DsrA (一种全局调控 sRNA) 依赖 Hfq 与 *rpoS* (编码细菌应激反应 σ 因子, 在环境压力下调控多种基因的表达) mRNA 的结合表明, Hfq-DsrA 在靶位点转录之前反复结合/解离 mRNA, 扫描潜在靶点, 从而捕获未折叠的 RNA 靶位点, 为 *rpoS* 与 DsrA 的碱基配对做准备。而 Iosub 等^[33]通过紫外线交联、连接和杂交测序 (CLASH) 揭示了特定生长阶段的 Hfq 与相关的 RNA-RNA 相互作用, 以及在生长静止期和指数期过渡期的转录后调控网络。除此之外, Malecka 等^[34]通过提出迭代的一维搜索, 解释了 Hfq 和 sRNA 如何在短时间内灵活地靶向不同 mRNA, 以实现有效的转录后基因表达调控。

3 Hfq 靶标 RNA 分子捕获鉴定方法

RNA 免疫共沉淀 (RNA Immunoprecipitation, RIP) 是一种用于研究 RNA 与蛋白质相互作用的关键技术, 尤其在捕获 Hfq 蛋白结合的 sRNA 方面具有重要应用, 能够全局性鉴定 Hfq 结合的 sRNA 及其靶标 mRNA。其核心机制包括: 利用针对 Hfq 蛋白的特异性抗体, 识别并捕获细胞内与 Hfq 结合的 RNA 复合物; 通过蛋白 A/G 磁珠或琼脂糖珠固定抗体-抗原复合物, 进而沉淀结合的 RNA 分子; 释放并纯化 RNA, 通过高通量测序 (RIP-seq) 或定量逆转录

聚合酶链反应 (qRT-PCR) 鉴定 Hfq 结合的 sRNA。RIP 技术优势在于无需基因改造即可直接捕获天然状态下 Hfq 蛋白结合的 sRNA 和 mRNA, 保留生理性 RNA-蛋白互作信息, 并兼容高通量测序实现全基因组范围的靶标筛选, 尤其适用于发现新型 sRNA 及解析动态调控网络。然而, 其局限性包括分辨率不足导致无法区分直接结合与间接结合的 RNA、低丰度 sRNA 检出困难, 以及高度依赖抗体的特异性; 此外, 瞬时或弱结合的 sRNA 可能因实验条件而丢失, 需结合交联免疫沉淀测序 (CLIP-seq) 或凝胶阻滞实验 (EMSA) 等互补技术验证互作真实性。综合这些技术, 研究人员不仅能发现新型 sRNA (如病原菌毒力相关 sRNA), 还可解析 Hfq 在环境应激 (如铁饥饿、氧化压力) 下的动态 RNA 互作网络, 揭示其通过稳定 sRNA、招募 mRNA 及促进配对的分子机制, 为开发新抗菌策略提供理论基础和实验依据。比如 Zhang 等^[14]利用 RIP 获得了大肠杆菌中与 Hfq 蛋白结合的 RNA 分子, 并通过 RIP 分析了 Hfq 突变体与特定 sRNA 和 mRNA 的关联。Heidrich 等^[35]在脑膜炎奈瑟菌中提出了 Hfq 依赖型转录后调控网络, 包括 23 个 sRNA 和数百个潜在的靶标 mRNA。

EMSA 是研究 Hfq 蛋白与 sRNA 直接结合的经典体外方法。其原理是基于 Hfq 与 sRNA 结合后形成的复合物体积增大, 在非变性凝胶电泳中迁移速率慢于游离 sRNA, 通过放射性或荧光标记 sRNA 可直观观测条带偏移。利用该技术, 研究人员可以明确验证 Hfq 与 sRNA 的直接互作, 排除体内复杂环境的干扰, 并通过竞争实验定量分析结合亲和力。由于该方法操作简便、成本低, 适合初步筛选结合位点, 但其依赖体外纯化蛋白, 无法反映生理条件下动态修饰对结合的影响, 以及存在弱结合或低丰度 sRNA 漏检的可能。Liu 等^[36]通过 EMSA 技术验证了 Hfq 与 GcvB (GcvB 是最保守的 sRNA 之一, 被认

为是多种革兰氏阴性菌氨基酸摄取和代谢的调节因子)结合,从而促进 GcvB 的稳定性。

单分子荧光共振能量转移技术(smFRET)通过标记供体(如 Cy3)和受体(如 Cy5)荧光基团于 sRNA 的特定位点,依赖荧光能量转移对距离(1~10 nm)的高度敏感性,可捕捉单分子水平的结合动力学与动态中间态,实时监测 Hfq 结合引发的构象变化。当 Hfq 与 sRNA 结合时,其诱导的 RNA 折叠或解旋改变两荧光基团间距,导致 FRET 效率动态变化,具有超高时空分辨率,揭示传统方法无法检测的瞬时结合事件(如 Hfq 与 sRNA 的快速结合-解离循环),并支持近天然缓冲液环境下的动态观测和精确计算结合速率常数及构象转变路径。但该技术复杂度高,需要精密仪器(如全内反射荧光显微镜)与复杂数据分析;且荧光基团可能影响 sRNA 的天然结构或 Hfq 结合特性,并且检测耗时、样本需求量大。基于该技术能实时监测分子间的相互作用和构型变化,研究人员将荧光标记分别附着在 sRNA 的不同位置,例如 OxyS sRNA 的第 2 个茎环。通过 smFRET 技术监测 Hfq 蛋白与 sRNA 的相互作用,观察 Hfq 如何打开 OxyS sRNA 的第 2 个茎环,并研究其与不同 OxyS sRNA 变体间的相互作用。此外,通过比较不同变体的 FRET 信号变化,研究人员可以了解这些变体在 Hfq 调控下的构型变化和功能差异。这对于理解 Hfq 蛋白在细菌应激反应和致病性中的调控作用具有重要意义^[20]。

无细胞转录-翻译(TX-TL)方法通过体外重构细菌基因表达系统,用于研究 Hfq 蛋白与 sRNA 在调控靶标 mRNA 翻译中的功能,核心是将纯化的 Hfq 蛋白、合成的 sRNA 及含有靶标 mRNA(如荧光报告基因)的 DNA 模板加入反应体系,通过检测荧光蛋白表达水平(如荧光素酶)的变化,定量分析 Hfq 是否通过 sRNA 增强或抑制靶标翻译^[37]。这种技术能排除活细胞干扰,精确控制 Hfq/sRNA/mRNA 浓度与比例,直接验证其功能关联;可快速筛选多个 sRNA 突变体或 Hfq 结合位点,具有高通量兼容性;实时追踪 sRNA 介导的翻译抑制/激活动力学。由于缺乏天然细胞环境,该方法可能忽略体内辅助因子或代谢状态的影响,并需要进一步结合 EMSA 或 RIP 来验证 Hfq 与 sRNA 的直接互作。除此之外,最近 Tsai 等^[38]提供了一种基于 TX-TL 的方法,通过提供 DNA 来表达 mRNA-报告基因、sRNA 以及反义 RNA,筛选出干扰 sRNA-mRNA 调控的反义 RNA,以识别新的治疗候选物。

生物信息学方法通过寻找基因间区的启动子或

终止子来预测新的 sRNA,这种方法依赖于 sRNA 的高度保守性,即 sRNA 在不同物种间具有高度相似的序列和结构特征。此方法是收集目标细菌或其他生物的基因组序列数据,利用计算机算法扫描这些序列,寻找可能的启动子和终止子区域。通过比较不同物种间的基因组序列,识别出高度保守的序列区域,这些区域可能包含潜在的 sRNA 基因。同时基于 sRNA 的 AU-rich 或 A-motif 序列特征构建机器学习模型(如随机森林、神经网络),预测 Hfq 结合倾向;利用 RNA 二级结构预测工具(如 RNAfold)分析 sRNA 与 Hfq 近端面的结构互补性;结合 CLIP-seq 或 RIP-seq 数据训练深度学习框架,挖掘结合位点保守性及协同调控规律。总之,生物信息学方法通过结合启动子和终止子的识别、基因组序列比较以及 RNA 结构和序列特征分析,为预测新的 sRNA 提供了强有力的工具。这种方法不仅帮助研究人员发现新的 sRNA,还为理解 sRNA 在基因调控中的作用提供重要线索。比如 Pichon 等^[39]利用生物信息学预测结合实验验证的方法,在金黄色葡萄球菌中发现 12 种非编码 RNA,其中 7 种非编码 RNA 位于基因组的毒力基因岛。Subhadra 等^[40]通过运用生物信息学方法,发现 sRNA HS9、HS79 和 HS97 可与许多假定参与毒力/生物膜形成的基因结合。此外,对基因组中 sRNA 区域的多序列比对显示,HS9 和 HS97 可与 $\sigma 54$ (一种与细菌运动性、毒力和生物膜形成相关的转录因子)相互作用。

4 Hfq 生物学功能

4.1 Hfq 协助 sRNA 调控基因表达

在细菌中,大多数 sRNA 不编码蛋白质,而是作为 RNA 调节子,在特定环境下调控细菌的基因表达^[5, 41]。Hfq 最典型的功能是促使 sRNA 与靶标 RNA 结合并提高 sRNA 靶向特异性,在转录后调控 RNA 稳定性和翻译。在细菌中,自由的 RNA 会被核酸内切酶和外切酶迅速降解,例如在大肠杆菌中, mRNA 的半衰期仅数分钟,而在哺乳动物细胞中则长达数小时^[42]。然而,分子伴侣 Hfq 通过结合 RNA 能够显著提高 RNA 的稳定性。Mcquail 等^[43]发现 Hfq 疏水核心中的保守残基 V22 和 G34 对 Hfq 与 RNA 的结合活性有着重要影响,并且这两个保守残基是 sRNA 稳定性所必需的,其突变会导致两类 sRNA 极其不稳定。

作为 sRNA 发挥调控功能的重要媒介,Hfq 通过正负两种调控方式在反式调控中起到关键作用。一

方面, Hfq 促使 sRNA 与靶标 mRNA 的核糖体结合位点 Shine-Dalgarno 序列附近的碱基形成配对, 导致核糖体无法与 mRNA 正常结合, 从而抑制靶标 mRNA 的翻译; 另一方面, Hfq 帮助 sRNA 与靶标 mRNA 的 3' 端配对, 使得不稳定的 mRNA 变得稳定, 进而帮助其编码的蛋白质有效表达^[44]。不过对于许多原核生物的 sRNA 来说, 与 Hfq 的结合是可逆的, sRNA 与 mRNA 靶标分子可以通过与特定的 RNA 调控因子的配对从而破坏两者结合^[45]。

研究发现 Hfq 可以通过结合 mRNA 或 sRNA 来调控细菌毒力。例如, Trouillon 等^[46]对不同菌株中 Hfq 的已知和新发现的毒力相关调控靶标分析表明, 编码全局毒力调节因子 Vfr 的 *vfr* mRNA 与 Hfq 高效结合, 不仅调控 PA7/IHMA87 样谱系 III 型分泌系统 (T3SS), 还直接调控主要毒力因子双组分分泌系统 ExlB-ExlA。除此之外, Hua 等^[47]对营养丰富和营养缺乏条件下的假单胞菌进行硫酸二甲酯测序 (DMS-seq), 发现在基础培养基中, Hfq 的表达增加导致 mRNA 结构发生变化, 影响全局翻译效率并促进毒力表达。Santoro 等^[48]研究发现 Hfq 是铜绿假单胞菌中的核心调控枢纽, 通过抑制 sRNA GssA 的表达来调节由 GssA 调控的基因, 如外毒素 A 分泌和吩嗪生产。最新研究表明, Hfq 与蛋白 Crc 在目标 mRNA 上形成具有多态性的高阶复合体, 这些复合体通过不同的 4 级结构选择性地抑制了不同靶标 mRNA 翻译^[49]。

Hfq 还通过调控 mRNA 翻译或稳定性来影响胞外酶、孢子等物质的形成。例如, Leonard 等^[50]发现 Hfq 的失活能降低降解性胞外酶 (蛋白酶、纤维素酶和果胶酸裂解酶) 的产生。Seixas 等^[51]研究证实 Hfq 是单核增生李斯特菌 EGD-e 中过氧化氢酶表达和过氧化氢诱导的氧化应激反应的新型调节因子。在苏云金芽孢杆菌中, Hfq 缺失导致与孢子形成相关的基因发生显著变化, 在肠道病原体艰难梭菌也发现 Hfq 影响其内生孢子形成^[52-53]。

4.2 Hfq 非特异性调控 DNA 结构和复制

Hfq 在 DNA 的调控中同样发挥重要作用。原核生物中, DNA 双螺旋被压缩成一种紧凑状态形成拟核, 细菌中约 20% 的 Hfq 可以与 DNA 发生非序列特异性的结合^[54-55], 其参与调控 DNA 桥接、拟核蛋白自组装和 DNA 超螺旋^[56]。Malabirade 等和 Jiang 等^[56-57]研究表明, Hfq 主要通过 CTD 发挥桥接 DNA 的作用, 通过 DNA 桥接来促进 DNA 压缩, 最终导致双链 DNA 被压缩成凝聚形式。Hfq 通过 CTD 区域

在体外自组装成淀粉样蛋白纤维, 纤维化后的蛋白质增加的刚度将有利于稳定 CTD 和双链 DNA 间形成的 DNA 桥接, 从而进一步促进 DNA 压缩^[58]。虽然 Hfq 并不能直接调控质粒 DNA 超螺旋结构的动态变化, 但是 Hfq 的缺失会影响质粒 DNA 的超螺旋程度^[59]。这种质粒 DNA 超螺旋程度的改变会对质粒 DNA 复制效率存在调控作用, 影响质粒复制效率^[59]。除此之外, Hfq 在体外特异性结合并稳定 G-四链体, 而 G-四链体这种类型的拓扑结构不仅阻碍 DNA 复制, 还易引发基因突变^[60], 并且在细菌生长稳定期, Hfq 还被发现通过与 sRNA 在错配修复基因 *mutS* 和 *mutH* 转录本 5' 非翻译区内互作, 抑制其表达, 间接影响受损 DNA 修复^[61]。

4.3 Hfq 调控第二信使 c-di-GMP 浓度和功能

c-di-GMP 是关键的核苷酸第二信使分子, 能够调节不同生理功能。Hfq 和 c-di-GMP 虽然通过不同的途径调控细菌, 但实际上共同调节某些生理活动, 例如共同参与调节铜绿假单胞菌毒力^[62]、鲍曼不动杆菌生物膜形成^[63-64]等。在软腐病菌中, Hfq 会抑制两个携带 GGDEF 结构域的二鸟苷酸环化酶 DGCs (c-di-GMP 代谢酶) 产生, 即 GcpA 和 GcpL, 调节 c-di-GMP 合成降低其在菌体内浓度^[65]。GcpA 是一种含有 GAF 和 PAS 感应结构域的细胞质蛋白, 其 GGDEF 结构域具有一个抑制 DGCs 的环化酶活性的别构 c-di-GMP 结合位点。GcpL 含有两个 N 端跨膜结构域和一个预测的胞外 CACHE 结构域。与 GcpA 不同, GcpL 的 GGDEF 结构域没有 c-di-GMP 结合位点, 因此其环化酶活性不受 c-di-GMP 的别构抑制。在 Hfq 缺失突变体中, GcpA 和 GcpL 丰度增加, 导致菌体 c-di-GMP 水平显著升高和其游动能力下降。在霍乱弧菌中, Hfq 帮助调控群体感应的 sRNA Qrr 与 *vca0939* mRNA 配对, 启动 *vca0939* 表达二鸟苷酸环化酶, 增加细菌内 c-di-GMP 浓度^[66]。

除了上述通过调控 c-di-GMP 代谢酶表达直接控制胞内 c-di-GMP 的浓度外, Hfq 还通过其他因子间接调控 c-di-GMP 信号传导系统。研究表明, 在铜绿假单胞菌中, Hfq 缺失并不改变 c-di-GMP 代谢酶相关基因的转录水平, 但会显著减少生物膜形成和细胞内 c-di-GMP 浓度, 表明 Hfq 可能通过其他方式间接调控 c-di-GMP 代谢酶^[67]。Corona 等^[68]发现 Hfq 通过代谢抑制控制蛋白 Crc 间接调控 c-di-GMP 信号传导系统。

上述 Hfq 的生物学功能、生物学应用及其代表菌株汇总于表 2。

表 2 Hfq 的生物学功能应用及其代表菌株
Table 2 Biological function, application and representative strain of Hfq

Biological function	Representative strain	Biological application
Metabolic regulation	<i>V. cholerae</i> ^[69] , <i>A. veronii</i> ^[70] , <i>P. aeruginosa</i> ^[71]	Hfq modulates the metabolism of fatty acids, purines, and proteins and optimizes microbial metabolic pathways
Growth optimization	<i>Y. enterocolitica</i> ^[72] , <i>E. coli</i> ^[73] , <i>E. ictaluri</i> ^[74]	Hfq-based strategies improve fermentation productivity and enhance the degradation efficiency of environmental pollutants
Biofilm control	<i>X. axonopodis</i> ^[75] , <i>P. fluorescens</i> ^[76] , <i>N. punctiforme</i> ^[77] , <i>P. stutzeri</i> ^[78] , <i>P. mirabilis</i> ^[79] , <i>S. aureus</i> ^[80] , <i>P. aeruginosa</i> ^[81] , <i>Enterobacteriales</i> ^[82] , <i>E. coli</i> ^[83,84]	Hfq governs biofilm formation to mitigate biofilm-related contamination and disrupts pathogen motility to support the development of live-attenuated vaccines
Genetic tool	<i>E. coli</i> ^[85,86]	Hfq optimizes plasmid replication fidelity and enhances heterologous gene expression
Antibiotic production	<i>Pseudomonas</i> ^[87,88] , <i>E. coli</i> ^[83,89,90]	Hfq regulates the expression of antibiotic biosynthesis genes
Therapeutic and bioprocessing	<i>V. fluvialis</i> ^[91] , <i>S. enterica</i> ^[92,93] , <i>P. aeruginosa</i> ^[81,88] , <i>K. pneumoniae</i> ^[94] , <i>A. baumannii</i> ^[95] , <i>H. somni</i> ^[96] , <i>S. enteritidis</i> ^[97]	Hfq-based interventions suppress virulence-associated secretion systems to reduce pathogenicity or improve secretion systems for efficient protein or metabolite production
Gut microbiome engineering	<i>P. mirabilis</i> ^[79] , <i>V. cholerae</i> ^[98]	Reprogramming Hfq-dependent networks in probiotics enables gut microbiota balance and antagonizes pathogens

5 展 望

近年来,随着 RNA 生物学和细菌调控网络的深入研究,Hfq 的功能机制及其在细菌适应性中的作用逐渐被揭示,对其机制的深度解析将有助于更全面地理解 Hfq 在细胞中的多功能性和重要性,为理解细菌的调控网络提供了新的视角,揭示其在细菌代谢和毒力调控中的重要作用,从而为开发新的抗菌策略提供理论基础,并为未来的研究和药物开发提供了潜在的方向。

然而,有关 Hfq 的研究仍存在许多未解之谜,在多个方向都有深远的发展空间,并展现出广阔的应用前景。未来研究应进一步聚焦于揭示 Hfq 蛋白在菌体内的动态调控逻辑。随着冷冻电镜技术与单分子成像技术的突破,将有望在近原子分辨率下捕捉 Hfq 与 sRNA、mRNA 及其他伴侣蛋白的瞬时互作过程,解析其构象变化的能量驱动因素。同时,利用合成生物学技术(如构建 Hfq 依赖的基因回路),可定量预测 Hfq 如何协调代谢、毒力与环境适应的多目标优化,结合机器学习可进一步绘制 Hfq 调控网络并预测其关键节点,推动从“单一分子互作”到“全局网络建模”的跨越。面对耐药性危机与合成生物学的崛起,基于结构的药物设计联合人工智能虚拟筛选,可加速开发特异性抑制 Hfq-RNA 界面的小分子化合物;设计智能工程菌株,重构 Hfq-sRNA 调控模块,将用于环境毒素降解或高值化合物合成等生物智能制造。

参考文献:

[1] FRANZE de FERNANDEZ M T, HAYWARD W S, AUGUST J T. Bacterial proteins required for replication of phage Q ribonucleic acid: Purification and properties of host factor I, a ribonucleic acid-binding protein[J]. Journal of Biological Chemistry, 1972, 247(3): 824-831.

[2] SHAPIRO L, FRANZE de FERNANDEZ M T, AUGUST J T. Resolution of two factors required in the Q-beta-RNA polymerase reaction[J]. Nature, 1968, 220(5166): 478-480.

[3] KAVITA K, de METS F, GOTTESMAN S. New aspects of RNA-based regulation by Hfq and its partner sRNAs[J]. Current Opinion in Microbiology, 2018, 42: 53-61.

[4] GOTTESMAN S. Bacterial regulatory circuits are linked and extended by small RNAs[J]. Journal of Molecular Biology, 2025, 437(11): 169059.

[5] WATERS L S, STORZ G. Regulatory RNAs in bacteria[J]. Cell, 2009, 136(4): 615-628.

[6] WATKINS D, ARYA D. Models of Hfq interactions with small non-coding RNA in gram-negative and gram-positive bacteria[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2023, 13: 1282258.

[7] SOBRERO P, VALVERDE C. The bacterial protein Hfq: Much more than a mere RNA-binding factor[J]. Critical Reviews in Microbiology, 2012, 38(4): 276-299.

[8] VOGEL J, LUISI B F. Hfq and its constellation of RNA[J]. Nature Reviews Microbiology, 2011, 9(8): 578-589.

[9] SOMEYA T, BABA S, FUJIMOTO M, et al. Crystal structure of Hfq from *Bacillus subtilis* in complex with selex-derived RNA aptamer: Insight into RNA-binding properties of bacterial Hfq[J]. Nucleic Acids Research, 2012, 40(4): 1856-1867.

- [10] WANG W W, WANG L J, WU J H, *et al.* Hfq-bridged ternary complex is important for translation activation of *rpoS* by DsrA[J]. *Nucleic Acids Research*, 2013, 41(11): 5938-5948.
- [11] BRENNAN R G, LINK T M. Hfq structure, function and ligand binding[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2007, 10(2): 125-133.
- [12] SCHUMACHER M A, PEARSON R F, MOLLER T, *et al.* Structures of the pleiotropic translational regulator Hfq and an Hfq-RNA complex: A bacterial Sm-like protein[J]. *The EMBO Journal*, 2002, 21(13): 3546-3556.
- [13] SAUER E, SCHMIDT S, WEICHENRIEDER O. Small RNA binding to the lateral surface of Hfq hexamers and structural rearrangements upon mRNA target recognition [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(24): 9396-9401.
- [14] ZHANG A, SCHU D J, TJADEN B C, *et al.* Mutation in interaction surfaces differentially impact *E. coli* Hfq association with small RNAs and their mRNA targets[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2013, 425(19): 3678-3697.
- [15] SCHU D J, AIXIA Z, GOTTESMAN S, *et al.* Alternative Hfq-sRNA interaction modes dictate alternative mRNA recognition[J]. *The EMBO Journal*, 2015, 34(20): 2557-2573.
- [16] ROBINSON K E, ORANS J, KOVACH A R, *et al.* Mapping Hfq-RNA interaction surfaces using tryptophan fluorescence quenching[J]. *Nucleic Acids Research*, 2014, 42(4): 2736-2749.
- [17] ZHENG A, PANJA S, WOODSON S A. Arginine patch predicts the RNA annealing activity of Hfq from gram-negative and gram-positive bacteria[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2016, 428(11): 2259-2264.
- [18] KRIEGER E, VRIEND G. New ways to boost molecular dynamics simulations[J]. *Journal of Computational Chemistry*, 2015, 36(13): 996-1007.
- [19] KRIEGER E, VRIEND G. YASARA view-molecular graphics for all devices-from smartphones to workstations[J]. *Bioinformatics*, 2014, 30(20): 2981-2982.
- [20] CAI H H, ROCA J, ZHAO Y F, *et al.* Dynamic refolding of OxyS sRNA by the Hfq RNA chaperone[J]. *Journal Molecular Biology*, 2022, 434(18): 167776.
- [21] PARK S, PREVOST K, HEIDEMAN E M, *et al.* Dynamic interactions between the RNA chaperone Hfq, small regulatory RNAs, and mRNAs in live bacterial cells[J]. *Elife*, 2021, 10: e64207.
- [22] SANTIAGO-FRANGOS A, FROHLICH K S, JELIAZKOV J R, *et al.* *Caulobacter crescentus* Hfq structure reveals a conserved mechanism of RNA annealing regulation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(22): 10978-10987.
- [23] DIMASTROGIOVANNI D, FROHLICH K S, BANDYRA K J, *et al.* Recognition of the small regulatory RNA RydC by the bacterial Hfq protein[J]. *Elife*, 2014, 3: e05375.
- [24] SUN X, ZHULIN I, WARTELL R M. Predicted structure and phyletic distribution of the RNA-binding protein Hfq[J]. *Nucleic Acids Research*, 2002, 30(17): 3662-3671.
- [25] SANTIAGO-FRANGOS A, JELIAZKOV J R, GRAY J J, *et al.* Acidic C-terminal domains autoregulate the RNA chaperone Hfq[J]. *Elife*, 2017, 6: e27049.
- [26] TURBANT F, WAHEYTENS J, CAMPIDELLI C, *et al.* Unraveling membrane perturbations caused by the bacterial riboregulator Hfq[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(15): 8739.
- [27] FIGUEROA-BOSSI N, VALENTINI M, MALLERET L, *et al.* Caught at its own game: Regulatory small RNA inactivated by an inducible transcript mimicking its target[J]. *Genes & Development*, 2009, 23(17): 2004-2015.
- [28] HOE C H, RAABE C A, ROZHDESTVENSKY T S, *et al.* Bacterial sRNAs: Regulation in stress[J]. *International Journal of Medical Microbiology*, 2013, 303(5): 217-229.
- [29] MALECKA E M, WOODSON S A. Stepwise sRNA targeting of structured bacterial mRNAs leads to abortive annealing[J]. *Molecular Cell*, 2021, 81(9): 1988-1999.
- [30] KAVITA K, ZHANG A, TAI C H, *et al.* Multiple *in vivo* roles for the C-terminal domain of the RNA chaperone Hfq[J]. *Nucleic Acids Research*, 2022, 50(3): 1718-1733.
- [31] SANTIAGO-FRANGOS A, KAVITA K, SCHU D J, *et al.* C-terminal domain of the RNA chaperone Hfq drives sRNA competition and release of target RNA[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(41): 6089-6096.
- [32] RODGERS M L, O'BRIEN B, WOODSON S A. Small RNAs and Hfq capture unfolded RNA target sites during transcription[J]. *Molecular Cell*, 2023, 83(9): 1489-1501.
- [33] IOSUB I A, NUES R W, MCKELLAR S W, *et al.* Hfq CLASH uncovers sRNA-target interaction networks linked to nutrient availability adaptation[J]. *Elife*, 2020, 9: e54655.
- [34] MALECKA E M, WOODSON S A. RNA compaction and iterative scanning for small RNA targets by the Hfq chaperone[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 2069.
- [35] HEIDRICH N, BAURIEDL S, BARQUIST L, *et al.* The primary transcriptome of *Neisseria meningitidis* and its interaction with the RNA chaperone Hfq[J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(10): 6147-6167.
- [36] LIU B, FANG J, CHEN H, *et al.* GcvB regulon revealed by transcriptomic and proteomic analysis in *Vibrio alginolyticus*[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(16): 9399.
- [37] GARAMELLA J, MARSHALL R, RUSTAD M, *et al.* The all *E. coli* TX-TL toolbox 2.0: A platform for cell-free synthetic biology[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2016, 5(4): 344-355.
- [38] TSAI M J, ZAMBRANO R A, SUSAS J L, *et al.*

- Identifying antisense oligonucleotides to disrupt small RNA regulated antibiotic resistance via a cell-free transcription-translation platform[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2023, 12: 2245-2251.
- [39] 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.
- [40] SUBHADRA B, CAO D, JENSEN R, *et al.* Identification and initial characterization of Hfq-associated sRNAs in *Histophilus somni* strain 2336[J]. *PLOS One*, 2023, 18(5): e0286158.
- [41] GOTTESMAN S. Micros for microbes: Non-coding regulatory RNAs in bacteria[J]. *Trends in Genetics*, 2005, 21(7): 399-404.
- [42] JENNICHES L, MICHAUX C, POPELLA L, *et al.* Improved RNA stability estimation through Bayesian modeling reveals most *Salmonella* transcripts have sub-minute half-lives[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2024, 121(14): e2308814121.
- [43] MCQUAIL J, KREPL M, KATSUYA-GAVIRIA K, *et al.* Transcriptome-scale analysis uncovers conserved residues in the hydrophobic core of the bacterial RNA chaperone Hfq required for small regulatory RNA stability[J]. *Nucleic Acids Research*, 2025, 53(3): gkaf019.
- [44] LIU J M, CAMILLI A. A broadening world of bacterial small RNAs[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2010, 13(1): 18-23.
- [45] MCJUNKIN K, GOTTESMAN S. What goes up must come down: Off switches for regulatory RNAs[J]. *Genes & Development*, 2024, 38(13/14): 597-613.
- [46] TROUILLON J, HAN K, ATTREE I, *et al.* The core and accessory Hfq interactomes across *Pseudomonas aeruginosa* lineages[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 1258.
- [47] HUA C, HUANG J, SUN Y, *et al.* Hfq mediates transcriptome-wide RNA structure reprogramming under virulence-inducing conditions in a phytopathogen[J]. *Cell Reports*, 2024, 43(8): 114544.
- [48] SANTORO S, PAGANIN C, GILARDI S, *et al.* Multifaceted interplay between Hfq and the small RNA GssA in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *mBio*, 2023, 14(1): e0241822.
- [49] DENDOOVEN T, SONNLEITNER E, BLASI U, *et al.* Translational regulation by Hfq-Crc assemblies emerges from polymorphic ribonucleoprotein folding[J]. *The EMBO Journal*, 2023, 42(3): e111129.
- [50] LEONARD S, VILLARD C, NASSER W, *et al.* RNA chaperones Hfq and ProQ play a key role in the virulence of the plant pathogenic bacterium *Dickeya dadantii*[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 687484.
- [51] SEIXAS A F, SILVA A F Q, SOUSA J P, *et al.* The RNA chaperone Hfq is a novel regulator of catalase expression and hydrogen peroxide-induced oxidative stress response in *Listeria monocytogenes* EGD-e[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2025, 227: 103-116.
- [52] YU Z, FU Y, ZHANG W, *et al.* The RNA chaperone protein Hfq regulates the characteristic sporulation and insecticidal activity of *Bacillus thuringiensis*[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 884528.
- [53] FUCHS M, LAMM-SCHMIDT V, LENCE T, *et al.* A network of small RNAs regulates sporulation initiation in *Clostridioides difficile*[J]. *The EMBO Journal*, 2023, 42(12): e112858.
- [54] DIESTRA E, CAYROL B, ARLUISON V, *et al.* Cellular electron microscopy imaging reveals the localization of the Hfq protein close to the bacterial membrane[J]. *PLOS One*, 2009, 4(12): e8301.
- [55] AZAM T A, ISHIHAMA A. Twelve species of the nucleoid-associated protein from *Escherichia coli* sequence recognition specificity and DNA binding affinity[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(46): 33105-33113.
- [56] MALABIRADE A, JIANG K, KUBIAK K, *et al.* Compaction and condensation of DNA mediated by the C-terminal domain of Hfq[J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(12): 7299-7308.
- [57] JIANG K, ZHANG C, GUTTULA D, *et al.* Effects of Hfq on the conformation and compaction of DNA[J]. *Nucleic Acids Research*, 2015, 43(8): 4332-4341.
- [58] FITZPATRICK A W, PARK S T, ZEWAHL A H. Exceptional rigidity and biomechanics of amyloid revealed by 4D electron microscopy[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(27): 10976-10981.
- [59] MALABIRADE A, PARTOUCHE D, HAMOUI O E, *et al.* Revised role for Hfq bacterial regulator on DNA topology[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 16792.
- [60] PAREKH V J, NICCUM B A, SHAH R, *et al.* Role of Hfq in genome evolution: Instability of G-Quadruplex sequences in *E. coli*[J]. *Microorganisms*, 2019, 8(1): 28.
- [61] CHEN J, GOTTESMAN S. Hfq links translation repression to stress-induced mutagenesis in *E. coli*[J]. *Genes & Development*, 2017, 31(13): 1382-1395.
- [62] JANSSEN K H, CORLEY J M, DJAPGNE L, *et al.* Hfq and sRNA 179 inhibit expression of the *Pseudomonas aeruginosa* cAMP-Vfr and type III secretion regulons[J]. *Microbiology*, 2020, 11(3): e00363.
- [63] KUO H Y, CHAO H H, LIAO P C, *et al.* Functional characterization of *Acinetobacter baumannii* lacking the RNA chaperone Hfq[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 2068.
- [64] AHMAD I, NYGREN E, KHALID F, *et al.* A cyclic-di-GMP signalling network regulates biofilm formation and

- surface associated motility of *Acinetobacter baumannii* 17978[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 1991.
- [65] YUAN X, ZENG Q K D, KHOKHANI D, *et al.* A feed-forward signalling circuit controls bacterial virulence through linking cyclic di-GMP and two mechanistically distinct sRNAs, ArcZ and RsmB[J]. Environmental Microbiology, 2019, 21(8): 2755-2771.
- [66] ZHAO X, KOESTLER B J, WATERS C M, *et al.* Post-transcriptional activation of a diguanylate cyclase by quorum sensing small RNAs promotes biofilm formation in *Vibrio cholerae*[J]. Molecular Microbiology, 2013, 89(5): 989-1002.
- [67] PUSIC P, SONNLEITNER E, KRENNMAYR B, *et al.* Harnessing metabolic regulation to increase Hfq-dependent antibiotic susceptibility in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9: 2709.
- [68] CORONA F, REALES-CALDERON J A, GIL C, *et al.* The development of a new parameter for tracking post-transcriptional regulation allows the detailed map of the *Pseudomonas aeruginosa* Crc regulon[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 16793.
- [69] HUBER M, FROHLICH K S, RADMER J, *et al.* Switching fatty acid metabolism by an RNA-controlled feed forward loop[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2020, 117(14): 8044-8054.
- [70] WANG D, LI H, MA X, *et al.* Hfq regulates efflux pump expression and purine metabolic pathway to increase trimethoprim resistance in *Aeromonas veronii*[J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 742114.
- [71] SONNLEITNER E, WULF A, CAMPAGNE S, *et al.* Interplay between the catabolite repression control protein Crc, Hfq and RNA in Hfq-dependent translational regulation in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Nucleic Acids Research, 2018, 46(3): 1470-1485.
- [72] LIU M, ZHAO X, WANG Z, *et al.* RNA chaperone Hfq promotes the growth of *Yersinia enterocolitica* in refrigerated foods[J]. International Journal of Food Microbiology, 2025, 128: 104707.
- [73] MCQUAIL J, MATERA G, GRAFENHAN T, *et al.* Global Hfq-mediated RNA interactome of nitrogen starved *Escherichia coli* uncovers a conserved post-transcriptional regulatory axis required for optimal growth recovery[J]. Nucleic Acids Research, 2024, 52(5): 2323-2339.
- [74] AKGUL A, KALINDAMAR S, KORDON A O, *et al.* The RNA chaperone Hfq has a multifaceted role in *Edwardsiella ictaluri*[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2024, 14: 1394008.
- [75] LIU X, YAN Y, WU H, *et al.* Biological and transcriptomic studies reveal Hfq is required for swimming, biofilm formation and stress response in *Xanthomonas axonopodis* pv. citri[J]. BMC Microbiology, 2019, 19(1): 103.
- [76] YANG X, LAN W, SUN X. Effects of chlorogenic acid-grafted-chitosan on biofilms, oxidative stress, quorum sensing and c-di-GMP in *Pseudomonas fluorescens*[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2024, 273(1): 133029.
- [77] HASSAN, A S, HEFLEN E S, NGUYEN K D, *et al.* EbsA is essential for both motility and biofilm formation in the filamentous cyanobacterium *Nostoc punctiforme*[J]. Microbiology (Reading), 2024, 170(9): 001498.
- [78] LYU F, ZHAN Y, FENG H, *et al.* Integrated Hfq-interacting RNAome and transcriptomic analysis reveals complex regulatory networks of nitrogen fixation in root-associated *Pseudomonas stutzeri* A1501[J]. mSphere, 2024, 9(6): e0076223.
- [79] YANG A, TIAN Y, LI X. Unveiling the hidden arsenal: New insights into *Proteus mirabilis* virulence in UTIs[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2024, 14: 1465460.
- [80] JONES S U, KEE B P, CHING H C, *et al.* Differential expression of small RNAs in biofilm-producing clinical methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* recovered from human urine[J]. Heliyon, 2024, 10(20): e39634.
- [81] JIA T, BI X, LI M, *et al.* Hfq-binding small RNA PqsS regulates *Pseudomonas aeruginosa* pqs quorum sensing system and virulence[J]. NPJ Biofilms and Microbiomes, 2024, 10(1): 82.
- [82] DUBOIS Q, BRUAL T, ORIOL C, *et al.* Function and mechanism of action of the small regulatory RNA ArcZ in *Enterobacterales*[J]. RNA, 2024, 30(9): 1107-1121.
- [83] MIHAITA A, ROBINSON A, COSTELLO E, *et al.* The RNA chaperone protein ProQ is a pleiotropic regulator in enteropathogenic *E. coli*[J]. Microbial Pathogenesis, 2025, 199: 107153.
- [84] MELAMED S, ZHANG A X, JARNIK M, *et al.* $\sigma(28)$ -Dependent small RNA regulation of flagella biosynthesis[J]. Elife, 2023, 12: 87151.
- [85] BRUCK M, KOBEL T, DITTMAR S, *et al.* A library-based approach allows systematic and rapid evaluation of seed region length and reveals design rules for synthetic bacterial small RNAs[J]. iScience, 2024, 27(9): 110774.
- [86] WANG W S, LIN-CHAO S. Hfq-antisense RNA I binding regulates RNase E-dependent rna stability and ColE1 plasmid copy number[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(7): 3955.
- [87] NIE C, HUANG X, XIANG T, *et al.* Discovery and characterization of the PpqI/R quorum sensing system activated by GacS/A and Hfq in *Pseudomonas protegens* H78[J]. Microbiological Research, 2024, 287: 127868.
- [88] CHEN L, SI Y, HAN X, *et al.* Uncovering the multifaceted role of PA2649 (*nuoN*) in type III secretion system and other virulence production in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1[J]. Microorganisms, 2025, 13(2): 392.

- [89] ZHANG S, LONG J, LI Q, *et al.* Small RNA GadY in *E. coli* enhances conjugation system of IncP-1 by targeting SdiA[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2024, 14: 1445850.
- [90] TURBANT F, NATALIA L, SYLWIA B, *et al.* Hfq influences ciprofloxacin accumulation in *E. coli* independently of *ompC* and *ompF* post-transcriptional regulation[J/OL]. *Journal of Applied Genetics*, (2025-01-07). <https://doi.org/10.1007/s13353-025-00945-9>.
- [91] ZHANG A, XIAO Y, HAN Y, *et al.* Characterization of quorum regulatory small RNAs in an emerging pathogen *Vibrio fluvialis* and their roles toward type VI secretion system VfiT6SS2 modulation[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2024, 13(1): 2396872.
- [92] BERGMAN S, ANDRESEN L, KJELLIN J, *et al.* ProQ-dependent activation of *Salmonella* virulence genes mediated by post-transcriptional control of PhoP synthesis[J]. *mSphere*, 2024, 9(3): e0001824.
- [93] HOU Y, KIM K, CAKAR F, *et al.* The *Salmonella* pathogenicity island 1-encoded small RNA InvR mediates post-transcriptional feedback control of the activator HilA in *Salmonella*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2025, 207(3): e0049124.
- [94] WU K, LIN X, LU Y, *et al.* RNA interactome of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* reveals a small RNA inhibitor of capsular mucoviscosity and virulence[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 6946.
- [95] SETT A, MAITI P K, GARG K, *et al.* 'GGFGGQ' repeats in Hfq of *Acinetobacter baumannii* are essential for nutrient utilization and virulence[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2024, 300(12): 107895.
- [96] CAO D, SUBHADRA B, LEE Y, *et al.* Contribution of Hfq to gene regulation and virulence in *Histophilus somni*[J]. *Infection and Immunity*, 2024, 92(3): e0003824.
- [97] LYU C Y, HU H J, CAI L L, *et al.* A trans-acting sRNA SaaS targeting *hilD*, *cheA* and *csgA* to inhibit biofilm formation of *S. Enteritidis*[J]. *Journal of Advanced Research*, 2025, 71: 127-139.
- [98] SPRENGER M, SIEMERS M, KRAUTWURST S, *et al.* Small RNAs direct attack and defense mechanisms in a quorum sensing phage and its host[J]. *Cell Host & Microbe*, 2024, 32(5): 727-738.

Bacterial Non-Coding RNA Chaperone Hfq: Structure, Function and Application

FU Yusun¹, CHU Shangchun¹, LIU Shuyu¹, CHOI Sangho², SHAO Shuai¹, WANG Qiyao¹

(1. State Key Laboratory of Bioreactor Engineering, School of Biotechnology, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 2. National Research Laboratory of Molecular Microbiology and Toxicology, University of Seoul, Seoul 151-742, Republic of Korea)

Abstract: The bacterial RNA chaperone protein Hfq (Host factor for phage Q β replication) is a conserved RNA-binding protein that serves as a central regulator of RNA-RNA interactions and is ubiquitously conserved across diverse bacterial species. A subset of small non-coding RNAs (sRNAs) in bacteria rely on Hfq to execute their post-transcriptional regulatory functions and Hfq facilitates base-pairing complementarity between sRNAs and their target mRNAs, thereby modulating translational activity or mRNA stability. Although studies on Hfq have advanced considerably in recent years, its precise recognition mechanisms and dynamic regulatory processes remain obscure. Further elucidation of the molecular mechanisms underlying Hfq's interactions with sRNA and target mRNA is needed. This review synthesizes current research advances to comprehensively delineate the structural characteristics of Hfq, its cooperative mechanisms with sRNA, methodologies for capturing and identifying target mRNA, and its multifaceted biological roles, which facilitate understanding of the regulatory networks controlled by Hfq, especially in bacterial metabolism and virulence regulation.

Key words: Hfq; small non-coding RNA; post-transcriptional regulation; mRNA; biological application

(责任编辑: 王晓丽)