



# Revista Prevenção de Infecção e Saúde

The Official Journal of the Human Exposome and Infectious Diseases Network

REVISÃO

DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v8i1.3066>

## Uma atualização sobre o papel da chaperona de RNA Hfq na resistência e virulência de *Acinetobacter baumannii*

An update on the role of Hfq RNA Chaperone in resistance and virulence of *Acinetobacter baumannii*

Una actualización sobre el papel de la chaperona de ARN Hfq en la resistencia y virulencia de *Acinetobacter baumannii*

Lilian Caroliny Amorim Silva <sup>1</sup> , Nilma Cintra Leal <sup>1</sup> , Danilo Elias Xavier <sup>1</sup> 

### Como citar este artigo:

Silva LCA, Leal NC, Xavier DE. Uma atualização sobre o papel da chaperona de RNA Hfq na resistência e virulência de *Acinetobacter baumannii*. Rev Pre Infec e Saúde [Internet]. 2022;8:3066. Available from: <http://periodicos.ufpi.br/index.php/repis/article/view/3066>. DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v8i1.3066>

<sup>1</sup> Laboratório de Microbiologia, Departamento de Microbiologia, Instituto Aggeu Magalhães, Recife, Pernambuco, Brasil.

### ABSTRACT

**Introduction:** The difficulty in treating *Acinetobacter baumannii* infections due to its high rate of resistance to antibiotics has led to the study of mechanisms inherent to the pathogen itself that can be used as effective targets in the treatment. Host Factor I Protein (Hfq) is an RNA chaperone generally necessary to assist in the connection between sRNAs and their mRNA target acting in the regulation of different genes, studies carried out in a range of bacterial species have shown that Hfq acts in a pleiotropic manner, contributing to virulence and response stress. **Aim:** To summarize current knowledge about the role of the Hfq RNA chaperone in the virulence and antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii*. **Outlining:** This is an integrative review developed from articles published in any language on Science Direct and PubMed platforms. Data collection and analysis were carried out between the period of April 2020 and February 2021. **Results:** Hfq shown to play important roles in cell growth, OMVs, metabolism of carbon sources, tolerance to physical and chemical stress, virulence through biofilm formation, fimbriae modulation, among others. **Implications:** Our work shows data that strengthen the role of Hfq in different aspects of virulence and environmental adaptation, including antimicrobial resistance of this pathogen, warning about the importance of Hfq as a possible future effective target in the treatment of these infections.

### DESCRIPTORS

Virulence; Drug resistance; *Acinetobacter baumannii*; Review; Chaperone; Host Factor 1 Protein.

### Autor correspondente

Lilian Caroliny Amorim Silva  
Endereço: Instituto Aggeu Magalhães,  
Departamento de Microbiologia, Av. Professor  
Moraes Rego, s/n.  
CEP: 50740-465 Recife, Pernambuco, Brasil.  
Telefone: + 55 (81) 99679-4922  
E-mail: [lilianamorim00@gmail.com](mailto:lilianamorim00@gmail.com)

Submetido: 2022-09-23  
Aceito: 2022-10-10  
Publicado: 2022-10-19

## INTRODUÇÃO

*Acinetobacter baumannii* é um bacilo Gram-negativo reconhecido por sua capacidade de causar infecções nosocomiais graves e emergiu como um dos patógenos mais relevantes para infecções relacionadas associadas à saúde em todo o mundo. Os altos níveis de resistência dessa bactéria têm sido atribuídos à sua grande capacidade de adaptação e sobrevivência em condições adversas. Além disso, *A. baumannii* é capaz de expressar fatores de virulência que facilitam a infecção bacteriana e a expressão de determinantes que desencadeiam resistência.<sup>1-4</sup>

A regulação pós-transcricional da tradução de proteínas por meio de pequenos RNAs (sRNAs), que funcionam como pequenas moléculas de RNA não codificantes e normalmente estão envolvidas na resposta ao estresse ambiental para preservar a homeostase celular, têm recebido atenção crescente em estudos bacterianos. Em bactérias Gram-negativas, Hfq, uma chaperona de RNA pouco estudada, é uma parte importante da interação entre mRNA e sRNA.<sup>5-7</sup> Hfq desempenha papéis cruciais nos mecanismos reguladores que ocorrem após a transcrição do RNA que ocorre entre o sRNA e o mRNA alvo. Foi detectado pela primeira vez em *Escherichia coli* na década de 1960 e é considerado um regulador da transcrição de RNA envolvido em respostas a condições estressantes, homeostase do ferro e síntese da membrana externa. Essa chaperona é tipicamente responsável por modular a motilidade e promover resistência a estresses celulares, no entanto, mutações em Hfq resultam em uma disseminação de alterações fenotípicas dependentes da espécie.<sup>8-11</sup>

Estudos sobre Hfq de patógenos bacterianos, incluindo *A. baumannii*, detectaram, após a deleção do gene completo ou de parte dele, desvantagens para a própria bactéria, incluindo atenuação da virulência, defeitos na expressão dos sistemas secretores, redução da invasão e disseminação em órgãos de mamíferos hospedeiros, defeitos de motilidade e diminuição da expressão de vários fatores de virulência.<sup>11-14</sup> É muito provável que a chaperona de RNA Hfq esteja envolvida na regulação desses importantes processos por meio de sRNAs.<sup>15</sup> No entanto, embora a chaperona Hfq desempenhe papéis críticos na resistência ao estresse celular, a correlação entre sua expressão e moléculas relacionadas ao estresse em *A. baumannii* ainda precisa de mais estudos.

Esta revisão resume o conhecimento atual sobre o papel da chaperona de RNA Hfq na virulência e resistência a antibióticos de *A. baumannii*, um patógeno oportunista humano cada vez mais importante.

## MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão integrativa, com o objetivo de reunir resultados obtidos em estudos anteriores, de forma sistemática e abrangente. O estudo foi desenvolvido a partir da análise da literatura publicada em periódicos científicos das bases de dados Science Direct e PubMed. Os artigos foram selecionados por meio da aplicação das palavras-chave: “Hfq and *Acinetobacter baumannii*”, “Hfq and Gram-negative bactéria”. Os bancos de dados foram acessados de 2 de abril de 2020 a 23 de fevereiro de 2021.

As questões norteadoras que buscamos responder foram: a chaperone de RNA Hfq desempenha algum papel na resistência e virulência de *A. baumannii*? Quais são essas funções e quais são seus impactos? Os critérios de inclusão foram: estudos disponíveis na íntegra, em qualquer idioma. Como critérios de exclusão, foram excluídos aqueles que não correspondiam ao objeto do estudo.

Os resultados da pesquisa foram filtrados usando os critérios de inclusão e exclusão. Os estudos pré-selecionados passaram pela leitura dos títulos e resumos e, em seguida, foi realizada a leitura integral e criteriosa dos artigos selecionados. Após a análise dos resultados dos artigos selecionados, nossa discussão foi elaborada considerando suas relações com outras referências científicas disponíveis.

## RESULTADOS

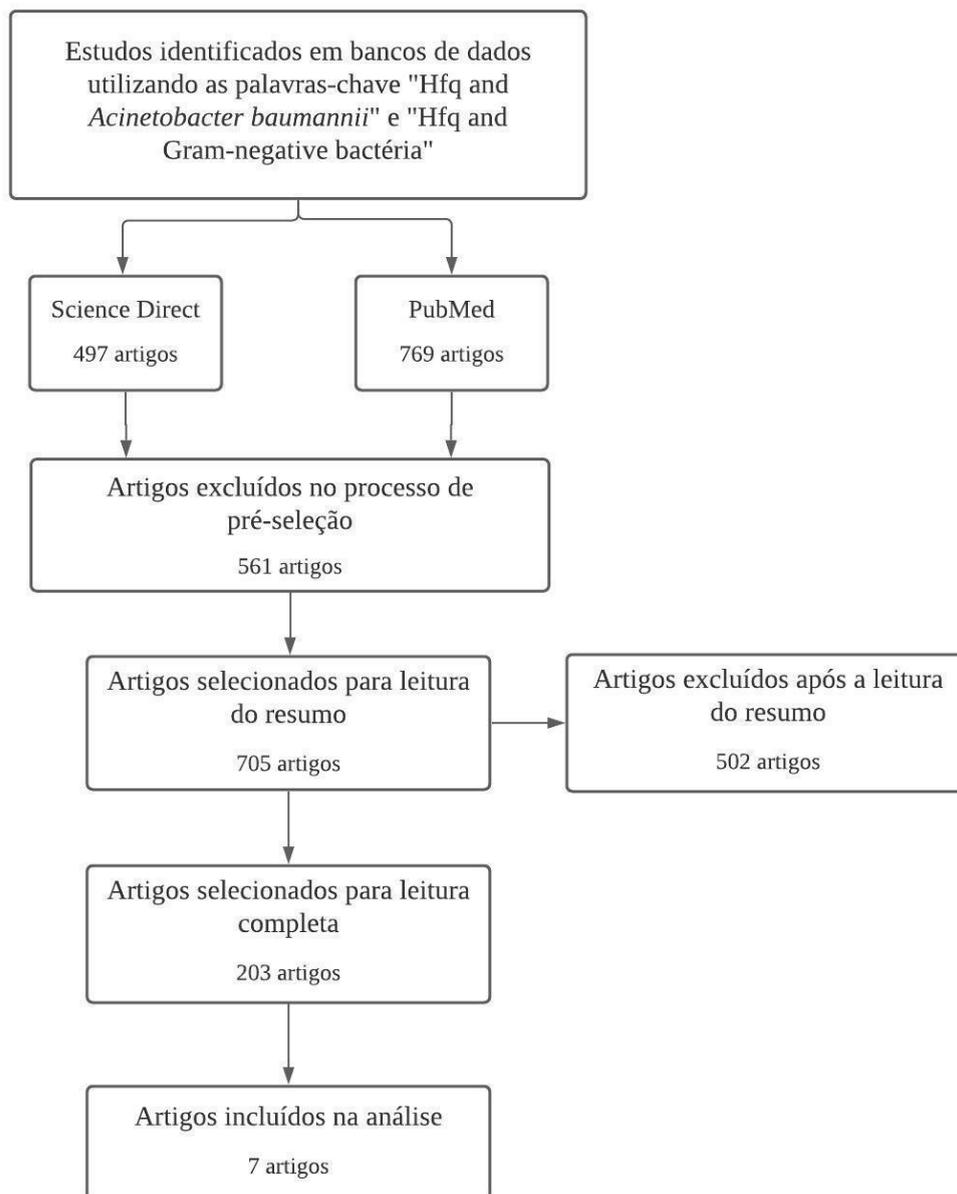


## REVISÃO

DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v8i1.3066>

Sete estudos foram selecionados para compor a revisão por apresentarem resultados convenientes à questão norteadora (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma de seleção dos artigos incluídos no estudo.



Fonte: Dados do estudo.

A análise dos estudos selecionados para compor a revisão é apresentada no quadro 1, incluindo os autores, ano, periódico e país onde o estudo foi realizado, bem como o objetivo e as conclusões de cada estudo. Dos estudos selecionados, três foram realizados na Alemanha, dois nos Estados Unidos, um na Índia e um em Portugal. Todos os

artigos foram publicados em periódicos internacionais, sendo quatro artigos de revisão e três artigos originais.

**Quadro 1** - Análise dos sete estudos selecionados para compor a revisão.

Autores	Ano / Revista	País	Objetivo	Conclusões
Vogel J, Luisi BF	2011 / Nature	Alemanha	Descrever as características estruturais e funcionais do Hfq e discutir possíveis maneiras pelas quais essa chaperona de RNA pode promover interações para gerar respostas regulatórias específicas in vivo.	O principal papel da chaperona Hfq é atuar na regulação bacteriana, porém, os papéis específicos desta proteína ainda não são totalmente compreendidos, sendo necessários mais estudos sobre sua função. Estudos como um mapa global dos sítios de interação do Hfq in vivo poderiam estabelecer se há variação na concentração de Hfq na célula bacteriana, além de esclarecer as interações na regulação do Hfq com outros fatores celulares.
Sharma A, Dubey V, Sharma R, Devnath K, Gupta VK, Akhter J, et al.	2018 / Journal of Biological Chemistry	Índia	Compreender a influência da cauda C-terminal de Hfq de <i>A. baumannii</i> .	A cauda C-terminal flexível presente em Hfq de <i>A. baumannii</i> é parte funcional integral desta proteína, sendo necessária para a ligação de RNA de alta afinidade.
Kuo HY, Chao HH, Liao PC, Hsu L, Chang KC, Tung CH, et al.	2017 / Frontiers in Microbiology	Estados Unidos	Esclarecer a função do Hfq de <i>A. baumannii</i> na virulência e nas respostas ao estresse.	Neste, que foi o primeiro estudo a ilustrar o papel funcional do Hfq em <i>A. baumannii</i> , foi possível observar que esta chaperona desempenha um papel fundamental no controle da adaptação ambiental e virulência bacteriana.
Felicinão JR, Grilo AM, Guerreiro SI, Sousa SA, Leitão JH.	2016 / Future Microbiology	Portugal	Revisar e compreender o papel do Hfq na regulação de características relacionadas a sistemas de secreção, fatores sigma alternativos, proteínas de membrana externa, polissacarídeos e metabolismo do ferro na virulência bacteriana.	O papel do Hfq na regulação pós-transcricional de genes envolvidos em processos celulares em bactérias de importância clínica é fundamental, especialmente seu papel na produção de fatores de virulência.
Schilling D, Gerischer U.	2009 / Journal of Bacteriology	Alemanha	Estudar o Hfq de <i>Acinetobacter baylyi</i> , que, devido à sua cauda C-terminal alongada, resulta em uma proteína quase o dobro do tamanho de outros Hfqs gamaproteobacterianos.	Uma redução no crescimento de <i>A. baylyi</i> foi observada após a deleção da ORF completa de Hfq. Além disso, a deleção ou superexpressão da proteína Hfq desencadeou a perda da montagem da cadeia celular bacteriana, porém, o domínio rico em glicina não foi responsável pelas alterações observadas.
Updegrave TB, Zhang A, Storz G.	2017 / Current Opinion in Microbiology	Estados Unidos	Revisar os resultados de diferentes estudos para elucidar o papel do Hfq no pareamento de bases de RNA, com foco principal em patógenos Gram-negativos.	O Hfq é um regulador que afeta a estabilidade dos sRNAs e atua permitindo o pareamento de bases do sRNA com os mRNAs alvo.
Chao Y, Vogel J.	2012 / Current Opinion in Microbiology	Alemanha	Reunir conhecimento sobre as funções do Hfq em patógenos bacterianos e destacar algumas abordagens	Hfq é um regulador global responsável por interferir, de forma benéfica ou não, na expressão gênica em diferentes patógenos bacterianos.



# Revista Prevenção de Infecção e Saúde

The Official Journal of the Human Exposome and Infectious Diseases Network

REVISÃO

DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v8i1.3066>

			experimentais úteis para estudar esses papéis.
--	--	--	--

Fonte: Dados do estudo.

## DISCUSSÃO

### A Chaperona de RNA Hfq

A chaperona Hfq RNA (*Host Factor I Protein*) é uma proteína altamente conservada presente em patógenos Gram-negativos e positivos que colabora na eficiência das funções regulatórias de diferentes sRNAs, afetando as respostas ao estresse, virulência e prejuízo no crescimento de diversos patógenos clinicamente importantes, sendo a proteína bacteriana mais bem caracterizada para este papel.<sup>16-18</sup>

Identificada na década de 1960 em *E. coli*, a proteína de ligação ao RNA Hfq foi inicialmente apresentada como necessária para a replicação do bacteriófago Q $\beta$  e na década de 1970 foi caracterizada bioquimicamente como uma proteína de ligação a ácidos nucleicos abundante, apresentando resistência a altas temperaturas, com alta preferência por RNA com altas taxas de AU. O Hfq foi caracterizado como um membro da família de proteínas de ligação a RNA Like-Sm, encontrado em eucariotos, bactérias e archaea.<sup>17,19,20-21</sup> Desde a década de 1990, quando o gene Hfq foi inicialmente identificado e silenciado em *E. coli*, estudos demonstraram as grandes vantagens oferecidas pelo Hfq para a adaptação da bactéria em condições de estresse, onde o mutante Hfq nulo apresentava um fenótipo pleiotrópico que inclui taxas de crescimento, mudança no tamanho da célula, suscetibilidade ao estresse, oxidação defeituosa de fontes de carbono, aptidão reduzida, aumento da sensibilidade, virulência atenuada e dificuldade em

responder ao estresse. Além disso, a tradução de vários mRNAs celulares foi regulada por Hfq. Atualmente, sabe-se que o Hfq atua como chaperona nas células bacterianas, facilitando o pareamento de bases entre pequenos sRNAs e seus alvos de mRNA, de modo que o Hfq interfere na expressão de diferentes mRNAs, positiva ou negativamente.<sup>8,17,20,22-23</sup>

Hfq é uma proteína altamente conservada, aproximadamente metade dos genomas bacterianos tem homólogos de Hfq. A porção N-terminal desta proteína é geralmente altamente conservada entre os aminoácidos 1 e 66 na maioria dos patógenos, uma região responsável pela ligação ao RNA e interações proteicas. No entanto, o C-terminal de Hfq de diferentes bactérias varia significativamente em comprimento e sequência (Figura 2). As maiores proteínas Hfq estão presentes em membros da família Moraxellaceae de gamaproteobactérias. O comprimento da chaperona Hfq varia consideravelmente em diferentes espécies, nas espécies *Acinetobacter*, Hfq tem 168 a 174 aminoácidos, para espécies *Psychrobacter* seu tamanho é de 183 a 203 aminoácidos e até 210 aminoácidos para *Moraxella catarrhalis*.<sup>6,24</sup>

Figura 2 - Alinhamento de múltiplas sequências de aminoácidos Hfq de diferentes espécies bacterianas.



**Fonte:** Os autores.

**Legenda:** Alinhamento de múltiplas sequências visualizado com BioEdit Sequence Alignment Editor (v 7.0.5.3). As letras maiúsculas indicam aminoácidos. Os números indicam o tamanho da sequência da proteína Hfq. Os asteriscos indicam o final da sequência de aminoácidos. O padrão repetitivo de aminoácidos ricos em glicina da sequência Hfq de *A. baumannii* encontra-se marcado por uma caixa vermelha

## Estrutura de Hfq

O Hfq, assim como os demais membros da família de proteínas Sm/Lsm, é caracterizado por sua arquitetura quaternária em forma de anel que permite interações com outras macromoléculas e atua mediando a ligação de sRNAs com seu mRNA alvo.<sup>8,20,25</sup> Cada subunidade Hfq é composta por uma hélice N-terminal curta e variável, que geralmente tem quatro aminoácidos de comprimento, cinco fitas B antiparalelas altamente torcidas e curvas, terminando em uma região carboxi C-terminal não estruturada. Hfq é um hexâmero que possui três superfícies de ligação de RNA: proximal, distal e lateral, juntamente com uma cauda C-terminal, necessária para o contato entre duas moléculas de RNA.<sup>23,26-27</sup>

A face proximal do Hfq é extremamente conservada e se liga às uridinas nas extremidades do sRNA bacteriano. A face distal liga-se às regiões não traduzidas 5'-UTR de mRNAs e sRNAs. O lado carregado positivamente do Hfq liga-se a uma sequência rica em uridina de alguns sRNAs e mRNAs e desempenha um papel na formação da estrutura duplex e na troca de RNA. A cauda C-terminal varia substancialmente em sequência e tamanho, sendo desordenada e flexível. Até o momento, os estudos que investigam a função celular do Hfq ainda apresentam conclusões conflitantes. No entanto, estudos sugerem que a porção da cauda C-terminal é importante para a interação com alguns sRNAs.<sup>23-25,27-29</sup>

## Hfq bacteriano e suas funções

Vários mecanismos de regulação mediados pelo Hfq têm sido propostos. Essa chaperona de RNA pode estabilizar e promover interações entre sRNAs e mRNAs, essas interações podem funcionar ativando

ou impedindo a síntese proteica através de alterações que irão remodelar as regiões de mRNA que contêm o Ribosome Binding Site (RBS) e o códon de início. O Hfq pode reprimir a síntese de proteínas ligando-se à região 5' do mRNA alvo, tornando-o indisponível para a ligação do sRNA, impedindo o início da tradução. O Hfq também pode estimular a tradução, ajudando a ligar um sRNA à região 5' de seu mRNA alvo, isso impede a formação de uma estrutura secundária que dificulta e impede a ligação ao ribossomo. O Hfq também pode proteger os sRNAs da fragmentação por ribonucleases ou cooperar de uma maneira que promova a fragmentação eficiente do mRNA associando-se à RNase E e ao sRNA. Finalmente, Hfq pode interagir com a proteína PAP I, estimulando sua atividade, tornando as extremidades 3' do mRNA acessíveis para poliadenilação para promover a renovação do RNA. Em estudos anteriores, observou-se que quando o Hfq está ausente, os níveis de poli-A são reduzidos. Em todos os casos, as informações codificadas no RNA serão decisivas para definir o mecanismo de ação do Hfq.<sup>8,27,30-31</sup>

A porção mais importante para o reconhecimento do alvo de um sRNA é sua extremidade 5', que normalmente é pequena em bactérias Gram-negativas, possuindo menos de 10 nucleotídeos de comprimento e desencadeia uma baixa estabilidade de ligações duplex, uma vez que são imperfeitamente complementares ao mRNA alvo. Hfq pode contornar a situação criando complexos mais estáveis que funcionam fortalecendo as ligações sRNA-mRNA, permitindo que o sRNA complete sua atividade regulatória. Existem algumas maneiras possíveis para o Hfq atuar como auxiliar na formação dessas ligações, seja aumentando a taxa de reconhecimento do sRNA com seu mRNA alvo ou tornando os duplexes sRNA-mRNA mais estáveis devido à sua presença. Também foi demonstrado que o Hfq pode induzir alterações na estrutura do RNA para favorecer a formação de duplexes.<sup>8,29</sup>

Em bactérias, a maioria dos sRNAs que se ligam ao Hfq são críticos nas respostas ao estresse.



# Revista Prevenção de Infecção e Saúde

The Official Journal of the Human Exposome and Infectious Diseases Network

## REVISÃO

Um exemplo são os sRNAs que controlam a expressão da RNA polimerase, sigma S (RpoS ou  $\sigma 38$ ), que são proteínas reguladoras ativadas em resposta às condições ambientais e atuam na regulação da expressão de genes que promovem a sobrevivência bacteriana sob diferentes estressores. Estudos anteriores mostraram que uma alça formada no mRNA de RpoS bloqueia a ligação a RBS. Hfq pode reverter a formação deste looping ligando-se a um domínio a montante do mRNA de RpoS, facilitando o emparelhamento e regulando positivamente a expressão de RpoS. Em estudos anteriores, foi observada baixa expressão de RpoS em um mutante sem o gene *hfq* ( $\Delta hfq$ ), e muitos dos efeitos fenotípicos observados foram atribuídos a defeitos na expressão de RpoS.<sup>19,21-22,32</sup>

Hfq também regula a resposta ao estresse mediada por RpoE (RNA polimerase, extracitoplasmático E), um fator sigma necessário para a resposta ao estresse extracitoplasmático, ativado em situações como choque térmico (mutantes com o gene *rpoE* silenciado são incapazes de crescer em temperaturas acima de 42 graus Celsius) e controla a expressão de aproximadamente 100 genes diferentes. Hfq, juntamente com outros membros do regulon RpoE, controla a expressão de OMPs e outros componentes do envelope bacteriano, garantindo assim sua integridade. A deleção de *hfq*, por sua vez, causa ativação severa de RpoE, juntamente com expressão descontrolada de OMP e aumento do estresse do envelope.<sup>11,13,19</sup>

A desestabilização do mRNA responsável pela codificação de *ompA* também está relacionada ao Hfq. OmpA é uma das principais proteínas que atuam e são encontradas em grande quantidade na

DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v8i1.3066>

membrana externa de bactérias Gram-negativas, tendo papéis importantes na patogenicidade, incluindo invasão, adesão e sobrevivência no organismo hospedeiro, sendo ainda considerada como proteínas alvo para a criação de vacinas. A estabilidade da codificação do mRNA de OmpA é inversamente proporcional à taxa de crescimento celular. Na fase estacionária das células de crescimento lento, o Hfq acumula e compete com os ribossomos pela região 5' não traduzida do mRNA, reprimindo a ligação do ribossomo e protegendo contra a degradação do RNaseE, resultando na degradação do mRNA.<sup>26</sup>

A identificação das funções desempenhadas pela chaperona de RNA Hfq durante processos infecciosos é amplamente facilitada pelo estudo de mutantes de deleção de Hfq, pois observar o que acontece com o organismo na ausência do gene de interesse é a melhor forma de descobrir sua função. Estudos de mutantes  $\Delta hfq$  mostraram deficiência de crescimento e aumento da suscetibilidade a condições estressantes. O Hfq também se mostrou necessário para a adequação e virulência de quase todos os patógenos bacterianos, especialmente em bactérias Gram-negativas. Os mutantes  $\Delta hfq$  tendem a ter um fenótipo de sensibilidade aos mecanismos de defesa do hospedeiro e virulência atenuada, resultando em uma falha na sobrevivência nos ambientes hostis e desafiadores encontrados no ambiente do hospedeiro, por exemplo, estresse oxidativo.<sup>33</sup>

Foi na bactéria Gram-negativa *Yersinia enterocolitica* que o papel do Hfq no controle da virulência foi implicado pela primeira vez devido ao seu papel na produção de enterotoxinas a partir deste

microrganismo. Em outros estudos, o Hfq também foi implicado na produção de exotoxina de *Pseudomonas aeruginosa* e na produção de hemolisina de *Vibrio parahaemolyticus*, porém os mecanismos que levam a essas ações permanecem desconhecidos. Hfq também controla a expressão do gene de virulência e a síntese de um regulador crucial para produzir fatores de virulência em *Vibrio cholerae* e *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>6,11,14,33</sup>

Um estudo realizado com mutantes  $\Delta hfq$  de patógenos pertencentes a trinta e quatro espécies diferentes, principalmente bactérias Gram-negativas, mostrou que, na maioria dos casos, fenótipos pleiotrópicos são observados na ausência de Hfq no organismo bacteriano, tais fenótipos comprometem a sobrevivência do patógeno sob condições de estresse, bem como formação de biofilme prejudicada e diminuição da virulência.<sup>22</sup>

#### A chaperona de RNA Hfq e *Acinetobacter baumannii*

O gene *hfq* de *A. baumannii* codifica uma proteína de 168 aminoácidos, quase duas vezes maior que outros Hfqs bacterianos, isso é uma consequência de uma porção C-terminal incomumente alongada rica em resíduos de glicina que consiste em um padrão de aminoácidos estritamente repetido exclusivo para espécies de *Acinetobacter*, por sua vez, o alinhamento da sequência *hfq* da região N-terminal revelou um nível significativo de similaridade com outras espécies bacterianas, com regiões conservadas de aminoácidos entre 1 e 66 conhecidas por estarem envolvidas na ligação de RNA.<sup>6,24</sup>

A região C-terminal de *A. baumannii* tem um padrão repetitivo distinto de aminoácidos GGFGGQ a partir do aminoácido 104 (Figura 1), que se apresentou como um componente importante de Hfq para conferir flexibilidade e auxiliar essas proteínas na ligação e interação RNA com outras proteínas parceiras, além disso, por meio de experimentos com proteínas Hfq truncadas foi possível observar que a

ausência da porção C-terminal rica em glicina trouxe desvantagens para as bactérias no que diz respeito ao crescimento, tolerância ao estresse (oxidativo, térmico, ácido e osmótico), metabolismo do carbono, autorregulação da expressão de Hfq e virulência.<sup>6</sup>

Além disso, a sequência Hfq revela uma relação entre sua porção C-terminal e a família de proteínas eucarióticas ricas em glicina (GRP), os membros desta família de proteínas, como em *A. baumannii*, possuem um domínio de reconhecimento de RNA localizado na porção N-terminal e um domínio rico em glicina na porção C-terminal, essa cauda rica em glicina confere flexibilidade e auxilia essas proteínas na ligação do RNA e na interação com outras proteínas parceiras. Curiosamente, GRPs são reconhecidos como centrais para interação de RNA e adaptação ao estresse, assim como Hfq, essas observações podem sugerir uma relação evolutiva entre proteínas LSm procarióticas e eucarióticas e considerando a estrutura e função de Hfq, a presença de uma cauda C-terminal que auxilia nas interações parece ser uma vantagem óbvia.<sup>6,34</sup>

Experimentos que silenciaram o gene *hfq* de cepas de *A. baumannii* e *A. baylyi*, membro do mesmo gênero, também demonstraram que essa chaperona tem funções importantes para a própria bactéria. Após a deleção de *hfq*, foram observados defeitos e atrasos no crescimento celular de até 7h, diminuição dos níveis de vesículas bacterianas da membrana externa (OMVs), deficiência no metabolismo de várias fontes de carbono, incluindo açúcares, ácidos orgânicos, aminoácidos, nucleosídeos, entre outros, além disso, houve diminuição drástica da tolerância a estressores físicos e químicos que podem ser facilmente encontrados em ambientes hospitalares, como temperatura, pH, pressão osmótica e estresse oxidativo com consequente deficiência na modulação da expressão de genes envolvidos na tolerância ao estresse, como *basD*, *bauA*, *uspA*, entre outros.<sup>6,7,24</sup>

O Hfq também está envolvido na virulência de *A. baumannii*, sendo um fator vital para a



# Revista Prevenção de Infecção e Saúde

The Official Journal of the Human Exposome and Infectious Diseases Network

## REVISÃO

sobrevivência do patógeno sob dessecação, para a formação de biofilmes e na modulação de fímbrias, que na ausência do gene que codifica essa chaperona são reduzidos quando comparados com uma cepa do tipo selvagem. Além disso, o silenciamento do gene que codifica Hfq levou a uma redução de cerca de 1 log na adesão de células de *A. baumannii* a membranas de células eucarióticas.<sup>6,7,24</sup>

Hfq também está envolvido na resistência a antibióticos. Uma redução de 2 vezes na concentração inibitória mínima (CIM) de ácido nalidíxico e gentamicina foi observada após a deleção de *hfq*, e a resistência foi recuperada após sua complementação. Por outro lado, houve aumento da resistência ao meropenem em cepas com mutantes  $\Delta hfq$  quando comparadas às células selvagens.<sup>6,7,24</sup>

## CONCLUSÃO

## RESUMO

**Introdução:** A dificuldade no tratamento das infecções por *Acinetobacter baumannii* devido ao seu alto índice de resistência aos antibióticos tem levado ao estudo de mecanismos inerentes ao próprio patógeno que podem ser utilizados como alvos eficazes no tratamento. A proteína do fator I do hospedeiro (Hfq) é uma chaperona de RNA geralmente necessária para auxiliar na conexão entre sRNAs e seu mRNA alvo atuando na regulação de diferentes genes, estudos realizados em uma variedade de espécies bacterianas têm demonstrado que o Hfq atua de forma pleiotrópica, contribuindo para a virulência e a resposta estresse. **Objetivo:** Resumir o conhecimento atual sobre o papel da chaperona Hfq RNA na virulência e resistência a antibióticos de *Acinetobacter baumannii*. **Delineamento:** Esta é uma revisão integrativa desenvolvida a partir de artigos publicados em qualquer idioma nas plataformas Science Direct e PubMed. A coleta e análise de dados foram realizadas entre o período de abril de 2020 a fevereiro de 2021. **Resultados:** Hfq mostrou desempenhar papéis importantes no crescimento celular, OMVs, metabolismo de fontes de carbono, tolerância ao estresse físico e químico, virulência através da formação de biofilme, modulação de fímbrias, entre outros. **Implicações:** Nosso trabalho mostra dados que fortalecem o papel do Hfq em diferentes aspectos da virulência e adaptação ambiental, incluindo a resistência antimicrobiana desse patógeno, alertando sobre a importância do Hfq como um futuro possível alvo eficaz no tratamento dessas infecções.

## DESCRITORES

Virulência; Resistência a Medicamentos; *Acinetobacter baumannii*; Revisão; Chaperona; Fator Proteico 1 do Hospedeiro.

## RESUMEN

**Introducción:** La dificultad en el tratamiento de las infecciones por *Acinetobacter baumannii* debido a su alta tasa de resistencia antibiótica ha llevado al estudio de mecanismos inherentes al propio patógeno que puedan ser utilizados como dianas

DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v8i1.3066>

Os dados apresentados neste estudo reúnem evidências que implicam o Hfq como um regulador central de inúmeras funções de virulência e adaptação ambiental em *A. baumannii*. As informações expostas neste trabalho permitem que este sRNA seja considerado como um possível importante fator de virulência e resistência. Estudos adicionais são necessários para melhor caracterizar essa molécula e seu mecanismo de funcionamento para que seu uso seja considerado como um possível alvo de fármaco eficaz contra infecções por *A. baumannii*.

efectivas en el tratamiento. La proteína del factor I del huésped (Hfq) es una chaperona de ARN generalmente necesaria para ayudar en la conexión entre los ARNs y su ARNm objetivo que actúa en la regulación de diferentes genes, los estudios realizados en una variedad de especies bacterianas han demostrado que Hfq actúa en una diferente forma pleiotrópica, que contribuye a la virulencia y la respuesta al estrés. **Objetivo:** Resumir el conocimiento actual sobre el papel de la chaperona de ARN Hfq en la virulencia y la resistencia a los antibióticos de *Acinetobacter baumannii*. **Delineación:** Esta es una revisión integradora desarrollada a partir de artículos publicados en cualquier idioma en las plataformas Science Direct y PubMed. La recopilación y el análisis de datos se llevaron a cabo desde abril de 2020 hasta febrero de 2021. **Resultados:** se ha demostrado que Hfq desempeña un papel importante en el crecimiento celular, las OMV, el metabolismo de las fuentes de carbono, la tolerancia al estrés físico y químico, la virulencia a través de la formación de biopelículas, la modulación de fimbrias, entre otros. **Implicaciones:** Nuestro trabajo muestra datos que fortalecen el papel de Hfq en diferentes aspectos de la virulencia y adaptación ambiental, incluyendo la resistencia antimicrobiana de este patógeno, alertando sobre la importancia de Hfq como posible diana efectiva futura en el tratamiento de estas infecciones.

## DESCRIPTORES

Virulencia; Resistencia a Medicamentos; *Acinetobacter baumannii*; Revisión; Proteína de Factor 1 del Huésped.

## REFERENCES

1. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. Clin. Infect. Dis [Internet] 2008. [cited 2022 Jan 02];46(8):1254-1263. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18444865/>
2. Nwugo CC, Gaddy JA, Zimble DL, Actis LA. Deciphering the iron response in *Acinetobacter baumannii*: A proteomics approach. J Proteomics [Internet] 2011. [cited 2022 Jan 02]; 74(1):44-58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20692388/>
3. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? Int J Antimicrob Agents [Internet] 2008. [cited 2022 Jan 02];32(2):106-119. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18571905/>
4. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. Int J Antimicrob Agents [Internet] 2010. [cited 2022 Jan 02];35(3):219-226. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20047818/>
5. Storz G, Vogel J, Wassarman KM. Regulation by Small RNAs in Bacteria: Expanding Frontiers. Mol Cell [Internet] 2011. [cited 2022 Jan 02];43(6):880-891. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21925377/>
6. Sharma A, Dubey V, Sharma R, Devnath K, Gupta VK, Akhter J, et al. The unusual glycine-rich C terminus of the *Acinetobacter baumannii* RNA chaperone Hfq plays an important role in bacterial physiology. J Biol Chem [Internet] 2018. [cited 2022 Jan 02];293(35):13377-13388. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6120210/>
7. Kuo HY, Chao HH, Liao PC, Hsu L, Chang KC, Tung CH, et al. Functional characterization of *Acinetobacter baumannii* Lacking the RNA chaperone Hfq. Front Microbiol [Internet] 2017. [cited 2022 Jan 02];8:1-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18444865/>
8. Vogel J, Luisi BF. Hfq and its constellation of RNA. Nat Rev Microbiol [Internet] 2011. [cited 2022 Jan 02];9(8):578-589. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21760622/>
9. Chao Y, Vogel JA. A 3' UTR-Derived Small RNA Provides the Regulatory Noncoding Arm of the Inner Membrane Stress Response. Mol Cell [Internet] 2016. [cited 2022 Jan 02];61(3):352-363. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26805574/>
10. Bohn C, Rigoulay C, Bouloc P. No detectable effect of RNA-binding protein Hfq absence in *Staphylococcus aureus*. BMC Microbiol [Internet] 2007. [cited 2022 Jan 02];7:1-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17291347/>
11. Sittka A, Pfeiffer V, Tedin K, Vogel J. The RNA chaperone Hfq is essential for the virulence of *Salmonella typhimurium*. Mol Microbiol [Internet] 2007. [cited 2022 Jan 02];63(1):193-217. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17163975/>
12. Sonnleitner E, Hagens S, Rosenau F, Wilhelm S, Habel A, Jäger KE, et al. Reduced virulence of a hfq mutant of *Pseudomonas aeruginosa* O1. Microb Pathog [Internet] 2003. [cited 2022 Jan 02];35(5):217-228. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14521880/>
13. Ding Y, Davis BM, Waldor MK. Hfq is essential for *Vibrio cholerae* virulence and downregulates  $\sigma$ Expression. Mol Microbiol [Internet] 2004. [cited 2022 Jan 02];53(1):345-354. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15225327/>
14. Chiang MK, Lu MC, Liu LC, Lin CT, Lai YC. Impact of Hfq on global gene expression and virulence in *Klebsiella pneumoniae*. PLoS ONE [Internet] 2011. [cited 2022 Jan 02];6(7):e22248. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21779404/>
15. Amin SV, Roberts JT, Patterson DG, Coley AB, Allred JA, Denner, et al. Novel small RNA (sRNA) landscape of the starvation-stress response transcriptome of *Salmonella enterica* serovar typhimurium. RNA Biol [Internet] 2016. [cited 2022 Jan 02];13(3):331-342. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26853797/>
16. Berry KE, Hochschild A. A bacterial three-hybrid assay detects *Escherichia coli* Hfq-sRNA interactions in vivo. Nucleic Acids Res [Internet] 2018. [cited 2022 Jan 02];46(2):1-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29140461/>



# Revista Prevenção de Infecção e Saúde

The Official Journal of the Human Exposome and Infectious Diseases Network

## REVISÃO

DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v8i1.3066>

17. Andrade JM, Santos RF, Chelysheva I, Ignatova Z, Arraiano CM. The RNA-binding protein Hfq is important for ribosome biogenesis and affects translation fidelity. *EMBO J* [Internet] 2018. [cited 2022 Jan 02];37(11):1-13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29669858/>
18. Zhang L, Yu W, Tang Y, Li H, Ma X, Liu Z. RNA chaperone hfq mediates persistence to multiple antibiotics in *Aeromonas veronii*. *Microb Pathog* [Internet] 2019. [cited 2022 Jan 02];132:124-128. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054368/>
19. Kulesus RR, Diaz-Perez K, Slechta ES, Eto DS, Mulvey MA. Impact of the RNA chaperone Hfq on the fitness and virulence potential of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* [Internet] 2008. [cited 2022 Jan 02];76(7):3019-3026. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18458066/>
20. De Lay N, Schu DJ, Gottesman S. Bacterial small RNA-based negative regulation: Hfq and its accomplices. *J Biol Chem* [Internet] 2013. [cited 2022 Jan 02];288(12):7996-8003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23362267/>
21. Peng Y, Curtis JE, Fang X, Woodson SA. Structural model of an mRNA in complex with the bacterial chaperone Hfq. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet] 2014. [cited 2022 Jan 02];111(48):17134-17139. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25404287/>
22. Feliciano JR, Grilo AM, Guerreiro SI, Sousa SA, Leitão JH. Hfq: A multifaceted RNA chaperone involved in virulence. *Future Microbiol* [Internet] 2016. [cited 2022 Jan 02];11(1):137-151. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26685037/>
23. Morita T, Aiba H. Mechanism and physiological significance of autoregulation of the *Escherichia coli* HFQ gene. *Rna* [Internet] 2019. [cited 2022 Jan 02];25(2):264-276, 2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487269/>
24. Schilling D, Gerischer U. The *Acinetobacter baylyi* hfq gene encodes a large protein with an unusual C terminus. *J Bacteriol* [Internet] 2009. [cited 2022 Jan 02];191(17):5553-5562. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19561130/>
25. Yamada J, Yamasaki S, Hirakawa H, Hayashi-Nishino M, Yamaguchi A, Nishino K. Impact of the RNA chaperone HFQ on multidrug resistance in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* [Internet] 2010. [cited 2022 Jan 02];65(5):853-858. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20211861/>
26. Murina VN, Nikulin AD. Bacterial Small Regulatory RNAs and Hfq Protein. *Biochemistry (Mosc)* [Internet] 2015. [cited 2022 Jan 02];80(13):1647-1654. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26878571/>
27. Updegrave TB, Zhang A, Storza G. Hfq: the flexible RNA matchmaker. *Curr Opin Microbiol* [Internet] 2017. [cited 2022 Jan 02];25(5):1032-1057. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26907610/>
28. Dimastrogiovanni D, Fröhlich KS, Bandyra KJ, Bruce HA, Hohensee S, Vogel J, Luisi BF. Recognition of the small regulatory RNA RydC by the bacterial Hfq protein. *Elife* [Internet] 2014. [cited 2022 Jan 02];3:1-19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25551292/>
29. Santiago-Frangos A, Jeliakov JR, Gray JJ, Woodson SA. Acidic C-terminal domains autoregulate the RNA chaperone Hfq. *Elife* [Internet] 2017. [cited 2022 Jan 02];6:1-25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826489/>
30. Mikulecky PJ, Kaw MK, Brescia CC, Takach JC, Sledjeski DD, Feig AL. *Escherichia coli* Hfq has distinct interaction surfaces for DsrA, rpoS and poly(A) RNAs. *Nat Struct Mol Biol* [Internet] 2004. [cited 2022 Jan 02];11(12):1206-1214. Available from: <https://www.nature.com/articles/nsmb858>
31. Andrade JM, Pobre V, Matos AM, Arraiano CM. The crucial role of PNPase in the degradation of small RNAs that are not associated with Hfq. *RNA* [Internet] 2012. [cited 2022 Jan 02];18(4):844-855. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22355164/>
32. Peterson CN, LrhA regulates rpoS translation in response to the Rcs phosphorelay system in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* [Internet] 2006. [cited 2022 Jan 02];188(9):3175-3181. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16621809/>
33. Chao Y, Vogel J. The role of Hfq in bacterial pathogens. *Curr Opin Microbiol* [Internet] 2012. [cited 2022 Jan 02];13(1):24-33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20080057/>
34. Sachetto-Martins G, Franco LO, Oliveira DE. Plant glycine-rich proteins: a family or just proteins with a common motif? *Biochim Biophys Acta* [Internet] 2000. [cited 2022 Jan 02];1492(1):1-14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167478100000646>

#### **COLABORAÇÕES**

LCAS, NCL e DEX: contribuições substanciais na concepção ou desenho do trabalho; na análise e interpretação dos dados; e na redação do artigo ou na sua revisão crítica. **Todos os autores concordam e são responsáveis pelo conteúdo desta versão do manuscrito a ser publicado.**

#### **AGRADECIMENTOS**

Não se aplica.

#### **DISPONIBILIDADE DOS DADOS**

Não se aplica.

#### **FONTE DE FINANCIAMENTO**

Instituto Aggeu Magalhães, Recife - PE, Brasil.

#### **CONFLITOS DE INTERESSE**

Não há conflitos de interesses a declarar.