

## **Unidade Curricular: Laboratórios de Bioinformática, Grupo 4**

**Autores:** Bruno Ferreira (pg58814), Joana Maia (pg58816), Sara Sousa (pg59766)

# **Análise dos Fatores de Regulação da Expressão Génica no Genoma do *Staphylococcus Phage 88***

## **Fatores de regulação da expressão génica com correspondência no genoma do fago:**

No âmbito da análise do genoma completo do *Staphylococcus phage 88*, procederam-se buscas sistemáticas de terminologias associadas à regulação da expressão génica e aos fatores de controlo do ciclo fágico. A pesquisa permitiu identificar correspondências para os seguintes termos: regulador transcracional, domínio de ligação ao DNA, domínio HTH (*helix-turn-helix*), repressor, antirrepressor e ativador. Estes elementos refletem componentes fundamentais da maquinaria regulatória do fago, incluindo proteínas capazes de se ligar especificamente ao DNA e de modular a transcrição, seja inibindo ou potenciando a expressão de genes.

### **1. Regulador transcracional (*Transcriptional regulator*)**

Proteína que regula a expressão de genes ao atuar direta ou indiretamente na transcrição em resposta a sinais internos/externos, ligando-se a sequências específicas de DNA ou interagindo com outros componentes da maquinaria de transcrição. (Madampage et al., 2015; *Regulation of Gene Expression - Clinical Tree*, n.d.)

### **2. Domínio de ligação ao DNA (*DNA-binding domain*)**

Região de uma proteína que reconhece e se liga especificamente a sequências de DNA, frequentemente presentes em fatores de transcrição, repressores, ativadores e outros reguladores. (Blum et al., 2021; Yang et al., 1987)

### **3. Domínio HTH (*Helix-turn-helix*)**

Motivo estrutural de ligação ao DNA comum em reguladores transcrpcionais, caracterizado por duas hélices α ligadas por uma curva curta que interage com o sulco maior do DNA. O motivo HTH é amplamente encontrado em proteínas reguladoras de expressão génica, incluindo repressores e ativadores bacterianos e fágicos. (The InterPro Consortium, n.d.-a, n.d.-b; Yang et al., 1987)

### **4. Repressor (*Repressor*)**

Proteínas que se ligam a sequências regulatórias (como operadores) e inibem a transcrição, geralmente impedindo a ligação/progressão da RNA polimerase. Em fagos, proteínas repressoras como CI e Cro apresentam predominantemente o domínio *helix-turn-helix* (HTH), responsável pela ligação específica ao DNA. (Atsumi & Little, 2004)

### **5. Antirrepressor (*Antirepressor*)**

Proteína que inativa um repressor, ligando-se a este ou facilitando a sua dissociação do DNA, promovendo a desrepressão de genes previamente suprimidos. Estudos estruturais

em fagos demonstram que antirrepressores podem associar-se à proteína repressora e promover a sua liberação do DNA, libertando a expressão dos genes alvo. (Aravind et al., 2005; Denis et al., 2018)

## 6. Ativador (*Activator*)

Proteínas que aumentam a taxa de transcrição ao facilitar a ligação da RNA polimerase ao promotor ou ajudar no recrutamento da maquinaria transcrecional.(Aravind et al., 2005)

### Fatores de regulação da expressão génica sem correspondência no genoma do fago:

Na mesma análise, procuraram-se igualmente terminologias relacionadas com reguladores de transição e controlo de estado, motivos estruturais de proteínas e famílias de reguladores fágicos, nomeadamente: fator de transcrição, modulador, interruptor lítico/lisogénico, repressor de imunidade, proteína C1/Cl, proteína Cro, motivos estruturais como dedo de zinco, hélice alada, bHLH, proteínas da família Bro, família Xre, família ArpU, antiterminador, proteína Q/N e fator sigma. Apesar de estas categorias terem sido pesquisadas de forma sistemática, não se verificou qualquer correspondência nas anotações do genoma do *S. phage 88*, sugerindo que atualmente não existem genes anotados que se enquadrem nestas classes específicas de reguladores ou motivos estruturais no genoma analisado.

## 1. Reguladores de Transição e Controlo de Estado

- Fator de transcrição (*Transcription factor*):

Proteína que se liga a sequências específicas de DNA (promotores/operadores) para aumentar/diminuir a afinidade da RNA polimerase, controlando o fluxo da informação genética do DNA para o mRNA.(Madampage et al., 2015)

- Modulador (*Modulator*):

Conceito genérico para proteínas que ajustam a atividade de um complexo regulador já existente, frequentemente alterando a estabilidade de repressores ou a força de promotores em resposta a sinais ambientais.(Aravind et al., 2005)

- Interruptor lítico / lisogénico (*Lytic / Lysogenic switch*):

Mecanismo de decisão molecular baseado na competição entre proteínas repressoras (como Cl/Cro) que determina se o fago se multiplica e mata a célula (lítico) ou se integra no genoma bacteriano (lisogénico). (Oppenheim et al., 2005)

- Repressor de imunidade (*Immunity repressor*):

Proteína central da lisogenia que bloqueia a expressão de quase todos os genes do fago (exceto o seu próprio). O termo "imunidade" advém do facto de este repressor também bloquear a infecção da bactéria por outros fagos do mesmo tipo. (Atsumi & Little, 2004)

- Proteína C1/Cl (*C1/Cl protein*):

O protótipo do repressor de imunidade. Liga-se a operadores específicos para impedir a transcrição de genes líticos precoces.(The UniProt Consortium, n.d.)

- **Proteína Cro (*Cro protein*):**

O antagonista direto de Cl. Liga-se aos mesmos operadores, mas com afinidade diferente, para reprimir a síntese de Cl e promover a expressão dos genes do ciclo lítico. (Atsumi & Little, 2004)

## 2. Motivos Estruturais e Famílias de Proteínas

- **Dedo de zinco (*Zinc finger*):**

Motivo estrutural de ligação ao DNA onde a estabilidade da proteína é mantida pela coordenação de um ião de zinco. Embora mais comum em eucariotas, existem variantes em proteínas de fagos que medeiam a interação com o ácido nucleico (porém são exceções).(He et al., 2024)

- **Hélice alada (*Winged-helix*):**

Uma variação do motivo *Helix-turn-helix* que inclui uma "asa" de folhas-beta. É comum em reguladores de transcrição bacterianos e fágicos para aumentar a especificidade da ligação ao DNA. (Aravind et al., 2005; He et al., 2024; Yang et al., 1987)

- **bHLH (*Basic Helix-Loop-Helix*):**

Motivo de dimerização e ligação ao DNA. bHLH é essencialmente eucariótico, a sua relevância prática em fagos é muito mais limitada do que o HTH simples, mas relevante na classificação de grandes famílias de proteínas reguladoras. (He et al., 2024)

- **Proteínas da família "Bro" (*Bro family*):**

Família de proteínas frequentemente encontradas em fagos de bactérias Gram-positivas (como o *Staphylococcus*). Têm domínios de ligação ao DNA e há evidências de que modulam a transcrição ou a replicação do hospedeiro durante a infecção, porém a sua função ainda não é totalmente estabelecida.(Madampage et al., 2015)

- **Família Xre (*Xenobiotic Response Element*):**

A família mais abundante de reguladores transcripcionais em fagos de *Staphylococcus*. Possuem o domínio HTH e funcionam frequentemente como os "interruptores" principais do ciclo de vida.(Dudenhoeffer et al., 2020; Madampage et al., 2015)

- **Família ArpU (*Ames Repressor Protein*):**

Pequenos repressores transcripcionais identificados inicialmente no fago Ames. São comuns em fagos temperados e atuam na regulação subtil da transição lisogénica, no entanto são um grupo descrito em sistemas específicos, não uma família universalmente reconhecida como Xre ou Cl/Cro.(Madampage et al., 2015)

### **3. Reguladores de Antiterminação e Iniciação**

- **Antiterminador (*Antterminator*)**

Proteínas comuns em fagos que permitem que a RNA polimerase ignore ou ultrapasse sinais de terminação da transcrição, possibilitando a transcrição de genes tardios ou de operões longos. (Aravind et al., 2005; Dudenhoeffer et al., 2020)

- **Proteína Q/N (*Q/N protein*):**

Reguladores que permitem à RNA polimerase ultrapassar sinais de terminação no DNA, possibilitando a expressão de genes "tardios" (estruturais). A proteína N atua na fase inicial e a Q na fase tardia. (Atsumi & Little, 2004; Dudenhoeffer et al., 2020; Thomason et al., 2021)

- **Fator Sigma (*Sigma factor*):**

Subunidade da RNA polimerase que determina a especificidade da ligação ao promotor. Alguns fagos codificam os seus próprios fatores sigma para "sequestrar" a maquinaria da bactéria e direcioná-la apenas para os genes virais.(Defoirdt, 2018; Xu et al., 2025)

## Referências Bibliográficas

- Aravind, L., Anantharaman, V., Balaji, S., Babu, M. M., & Iyer, L. M. (2005). The many faces of the helix-turn-helix domain: Transcription regulation and beyond. *FEMS Microbiology Reviews*, 29(2), 231–262. <https://doi.org/10.1016/J.FMRRE.2004.12.008>
- Atsumi, S., & Little, J. W. (2004). Regulatory circuit design and evolution using phage  $\lambda$ . *Genes & Development*, 18(17), 2086–2094. <https://doi.org/10.1101/GAD.1226004>
- Blum, M., Chang, H. Y., Chuguransky, S., Grego, T., Kandasamy, S., Mitchell, A., Nuka, G., Paysan-Lafosse, T., Qureshi, M., Raj, S., Richardson, L., Salazar, G. A., Williams, L., Bork, P., Bridge, A., Gough, J., Haft, D. H., Letunic, I., Marchler-Bauer, A., ... Finn, R. D. (2021). The InterPro protein families and domains database: 20 years on. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D344–D354. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAA977>
- Defoirdt, T. (2018). Quorum-Sensing Systems as Targets for Antivirulence Therapy. *Trends in Microbiology*, 26(4), 313–328. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.10.005>
- Denis, A., Martínez-Núñez, M. A., Tenorio-Salgado, S., & Pérez-Rueda, E. (2018). Dissecting the Repertoire of DNA-Binding Transcription Factors of the Archaeon Pyrococcus furiosus DSM 3638. *Life*, 8(4), 40. <https://doi.org/10.3390/LIFE8040040>
- Dudenhoeffer, B. R., Borggraefe, J., Schweimer, K., & Knauer, S. H. (2020). NusA directly interacts with antitermination factor Q from phage  $\lambda$ . *Scientific Reports* 2020 10:1, 10(1), 6607-. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63523-5>
- He, C., He, G., & Feng, Y. (2024). Structural basis of phage transcriptional regulation. *Structure*, 32(8), 1031–1039. <https://doi.org/10.1016/J.STR.2024.07.002>
- Madampage, C. A., Rawlyk, N., Crockford, G., Van Donkersgoed, J., Dorin, C., & Potter, A. (2015). Single nucleotide polymorphisms in the bovine Histophilus somni genome; a comparison of new and old isolates. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 79(3), 190. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4445511/>
- Oppenheim, A. B., Kobiler, O., Stavans, J., Court, D. L., & Adhya, S. (2005). Switches in bacteriophage lambda development. *Annual Review of Genetics*, 39, 409–429. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.GENET.39.073003.113656>

*Regulation of Gene Expression - Clinical Tree.* (n.d.). Retrieved January 28, 2026, from <https://clinicalpub.com/regulation-of-gene-expression/>

The InterPro Consortium. (n.d.-a). *InterPro entry IPR000047: Helix-turn-helix motif.* InterPro. Retrieved January 27, 2026, from <https://www.ebi.ac.uk/interpro/entry/InterPro/IPR000047/>

The InterPro Consortium. (n.d.-b). *Pfam entry PF01381: Helix-turn-helix domain, rve/Integrase type.* InterPro. Retrieved January 28, 2026, from <https://www.ebi.ac.uk/interpro/entry/pfam/PF01381/>

The UniProt Consortium. (n.d.). *UniProtKB - P03047 (Repressor protein CI).* UniProt. Retrieved January 28, 2026, from <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P03047/publications>

Thomason, L. C., Schiltz, C. J., Court, C., Hosford, C. J., Adams, M. C., Chappie, J. S., & Court, D. L. (2021). Bacteriophage λ RexA and RexB functions assist the transition from lysogeny to lytic growth. *Molecular Microbiology*, 116(4), 1044–1063. <https://doi.org/10.1111/MMI.14792>

Xu, L., Liang, L., Yuan, L., Yao, Y., Hua, X., & Feng, Y. (2025). A phage transcription factor displaces the host σ factor and stabilizes its own σ factor. *Nucleic Acids Research*, 53(14). <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAF683>

Yang, X. J., Hart, C. M., Grayhack, E. J., & Roberts, J. W. (1987). Transcription antitermination by phage lambda gene Q protein requires a DNA segment spanning the RNA start site. *Genes & Development*, 1(3), 217–226. <https://doi.org/10.1101/GAD.1.3.217>