



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas

CARACTERIZACIÓN DE UN REGULADOR TRANSCRIPCIONAL DEPENDIENTE
DEL GEN *glk* EN *Streptomyces coelicolor*

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

Maestra en Ciencias

PRESENTA:

MONSERRAT BETSABE MANZO RUIZ

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Sergio Sánchez Esquivel
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Dr. Daniel Genaro Segura González, IBt, UNAM
Dr. Armando Mejía Álvarez, UAM Iztapalapa

Ciudad de México. Diciembre, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

Dra. Amelia María de Guadalupe Farrés González-Saravia	PRESIDENTE
Dr. Luis Servín González	VOCAL
Dr. José Adelfo Escalante Lozada	VOCAL
Dr. Sebastián Poggio Ghilarducci	VOCAL
Dr. Francisco Ruiz Terán	SECRETARIO

La presente tesis se desarrolló bajo la asesoría del Dr. Sergio Sánchez Esquivel en el Laboratorio de Microbiología Industrial del Departamento de Biología Molecular y Biotecnología del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

AGRADECIMIENTOS

A DGAPA (proyecto PAPIIT IN-205519), así como al CONACYT (proyecto 2013-CB-219686) por el financiamiento del trabajo de maestría.

Al CONACYT por la beca otorgada para la realización de mis estudios de maestría.

Al Programa de Apoyo a los Estudios del Posgrado (PAEP) por el apoyo para asistir al XVI Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería.

Al Dr. Sergio Sánchez por permitirme realizar mi trabajo de maestría en su laboratorio, por su valiosa enseñanza, guía y consejos a lo largo de estos años de haber sido su alumna.

A los miembros de mi comité tutor, el Dr. Armando Mejía y el Dr. Daniel Segura, por sus observaciones y comentarios durante el desarrollo de este proyecto.

A mis sinodales la Dra. Amelia Farrés, el Dr. Luis Servín, el Dr. Adelfo Escalante, el Dr. Sebastián Poggio y el Dr. Francisco Ruiz, por su tiempo invertido en la revisión de este escrito, por sus valiosos comentarios y correcciones.

A la Dra. Alba Romero, la Dra. Diana Rocha y la Dra. Beatriz Ruiz, por sus enseñanzas en la parte técnica, sus invaluable aportaciones durante la realización del proyecto, por su tiempo, paciencia y amistad.

DEDICATORIAS

A mis padres, por ser mi principal soporte y motor para seguir adelante. Este logro también es fruto de su esfuerzo y cariño. Los amo.

A mis hermanos, no tengo palabras para expresarles todo mi cariño y gratitud por su apoyo y cariño. Mi vida sin ustedes sería muy aburrida.

A Silvia P, Nadya, Marisol, Diana, Ximena, Rodrigo, Rodolfo y José Luis, gracias por esa linda amistad que perdura a pesar del tiempo y la distancia.

Al resto de mis amigas microbiólogas Diana B, Ivonne, Brenda y Karol, gracias por su apoyo, cariño, consejos y momentos divertidos. A Silvia G, nunca olvidaré tus palabras de aliento y el cariño que siempre me mostraste, abrazos hasta donde sea que te encuentres.

A todos los Sánchez que he conocido a lo largo de estos 6 años de ser parte del laboratorio C-106. La lista es muy larga, pero de todos he aprendido muchísimo y me llevo un sinnúmero de buenos recuerdos de cada uno de ustedes.

A mis queridos amigos IQVIANos Monica, Karina, Michelle, Erika, Xanat, Aldo, Alejandro y Julio, gracias por hacer que el trabajo no se sintiera como tal; por hacer de mis días, tardes, noches y madrugadas muy divertidas.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL.....	6
ÍNDICE DE TABLAS.....	9
ÍNDICE DE FIGURAS.....	12
RESUMEN.....	13
INTRODUCCIÓN.....	16
El género <i>Streptomyces</i>	16
Reguladores trasccripcionales.....	18
Estructura de los reguladores trasccripcionales.....	19
Regulación vía-específica.....	20
Regulación pleiotrópica.....	21
Regulación por la fuente de carbono.....	23
Represión catabólica por carbono en <i>Escherichia coli</i>	24
Represión catabólica por carbono en <i>Bacillus subtilis</i>	24
Represión catabólica por carbono en <i>Streptomyces</i>	25
JUSTIFICACIÓN.....	30
HIPÓTESIS.....	31
OBJETIVOS.....	32
Objetivo general.....	32
Objetivos particulares.....	32
ESTRATEGIA EXPERIMENTAL.....	33
METODOLOGÍAS.....	35
Cepas bacterianas y condiciones de cultivo.....	35
Análisis <i>in silico</i> : predicción de firmas y genes blanco.....	35
Anotación de genes y clasificación.....	36
Obtención de la mutante <i>Streptomyces coelicolor sco3264::aac(3)IV</i>	37
Aislamiento de RNA, RT-qPCR.....	38
Cuantificación de actinorrodina y undecilprodigiosina.....	39
Obtención del extracto intracelular y medición de la actividad ATP-Glk.....	39

Otras metodologías.....	40
Pruebas estadísticas.....	40
RESULTADOS	41
Elección del regulador transcripcional.....	41
Obtención de la mutante <i>S. coelicolor sco3264::aac(3)IV</i>	45
Efecto de la mutación <i>sco3264::aac(3)IV</i> en <i>S. coelicolor</i>	47
Papel de SCO3264 en la represión por glucosa en <i>S. coelicolor</i>	52
DISCUSIÓN	54
CONCLUSIONES	61
PERSPECTIVAS	62
REFERENCIAS	63
APÉNDICE 1	70
APÉNDICE 2	73
ArgR (<i>sco1576</i>).....	73
GntR putativo (<i>sco3264</i>).....	77
TipA (<i>sco3413</i>).....	81
GntR putativo (<i>sco3986</i>).....	85
LuxR putativo (<i>sco4261</i>).....	89
MerR putativo (<i>sco5025</i>).....	92
SARP putativo (<i>sco6288</i>).....	96
MerR putativo (<i>sco7530</i>).....	100
MerR putativo (<i>sco7698</i>).....	104
APÉNDICE 3	108
ArgR (<i>sco1576</i>).....	108
GntR putativo (<i>sco3264</i>).....	111
TipA (<i>sco3413</i>).....	114
GntR putativo (<i>sco3986</i>).....	115
LuxR putativo (<i>sco4261</i>).....	120
MerR putativo (<i>sco5025</i>).....	122
SARP putativo (<i>sco6288</i>).....	124
MerR putativo (<i>sco7530</i>).....	125

MerR putativo (*sco7698*)..... 127

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ejemplos de reguladores pleiotrópicos en <i>S. coelicolor</i>	22
Tabla 2. Predicción de firmas y genes blanco de los 9 reguladores transcripcionales.....	42
Tabla 3. Comparación de velocidad de producción de antibióticos de <i>S. coelicolor</i> M145 y <i>S. coelicolor</i> sco3264::aac(3)IV, por cada gramo de micelio.	50
Tabla 4. Genes blanco predichos de ArgR involucrados en el metabolismo del carbono.....	108
Tabla 5. Genes blanco predichos de ArgR involucrados en el metabolismo del nitrógeno.....	108
Tabla 6. Genes blanco predichos de ArgR con función en membrana.....	109
Tabla 7. Genes blanco predichos de ArgR anotados como reguladores transcripcionales.....	109
Tabla 8. Genes blanco predichos de ArgR involucrados en el metabolismo secundario.....	110
Tabla 9. Genes blanco predichos de ArgR involucrados en respuesta a estrés.....	110
Tabla 10. Genes blanco predichos de ArgR con diversas funciones.....	110
Tabla 11. Genes blanco predichos de ArgR anotados como proteínas hipotéticas.....	111
Tabla 12. Genes blanco predichos de sco3264 involucrados en el metabolismo del carbono.....	111
Tabla 13. Genes blanco predichos de sco3264 involucrados en el metabolismo del nitrógeno.....	111
Tabla 14. Genes blanco predichos de sco3264 con función en membrana.....	112
Tabla 15. Genes blanco predichos de sco3264 anotados como reguladores transcripcionales.....	112
Tabla 16. Genes blanco predichos de sco3264 involucrados en el metabolismo secundario.....	113
Tabla 17. Genes blanco predichos de sco3264 involucrados en respuesta a estrés.....	113
Tabla 18. Genes blanco predichos de sco3264 con diversas funciones.....	113
Tabla 19. Genes blanco predichos de sco3264 anotados como proteínas hipotéticas.....	114
Tabla 20. Genes blanco predichos de sco3413 involucrados en el metabolismo del carbono.....	114
Tabla 21. Genes blanco predichos de sco3413 con función en membrana.....	114
Tabla 22. Genes blanco predichos de sco3413 anotados como reguladores transcripcionales.....	115

Tabla 23. Genes blanco predichos de sco3413 con diversas funciones.....	115
Tabla 24. Genes blanco predichos de sco3413 anotados como proteínas hipotéticas.....	115
Tabla 25. Genes blanco predichos de sco3986 involucrados en el metabolismo del carbono.....	115
Tabla 26. Genes blanco predichos de sco3986 involucrados en el metabolismo del nitrógeno.....	116
Tabla 27. Genes blanco predichos de sco3986 con función en membrana.....	116
Tabla 28. Genes blanco predichos de sco3986 anotados como reguladores transcripcionales.....	117
Tabla 29. Genes blanco predichos de sco3986 involucrados en el metabolismo secundario.....	117
Tabla 30. Genes blanco predichos de sco3986 con diversas funciones.....	118
Tabla 31. Genes blanco predichos de sco3986 anotados como proteínas hipotéticas.....	118
Tabla 32. Genes blanco predichos de sco4261 involucrados en el metabolismo del carbono.....	120
Tabla 33. Genes blanco predichos de sco4261 involucrados en el metabolismo del nitrógeno.....	120
Tabla 34. Genes blanco predichos de sco4261 con función en membrana.....	120
Tabla 35. Genes blanco predichos de sco4261 anotados como reguladores transcripcionales.....	120
Tabla 36. Genes blanco predichos de sco4261 involucrados en respuesta a estrés.....	121
Tabla 37. Genes blanco predichos de sco4261 con diversas funciones.....	121
Tabla 38. Genes blanco predichos de sco4261 anotados como proteínas hipotéticas.....	121
Tabla 39. Genes blanco predichos de sco5025 involucrados en el metabolismo del carbono.....	122
Tabla 40. Genes blanco predichos de sco5025 involucrados en el metabolismo del nitrógeno.....	122
Tabla 41. Genes blanco predichos de sco5025 con función en membrana.....	122
Tabla 42. Genes blanco predichos de sco5025 anotados como reguladores transcripcionales.....	122
Tabla 43. Genes blanco predichos de sco5025 involucrados en el metabolismo secundario.....	123
Tabla 44. Genes blanco predichos de sco5025 con diversas funciones.....	123
Tabla 45. Genes blanco predichos de sco5025 anotados como proteínas hipotéticas.....	123
Tabla 46. Genes blanco predichos de sco6288 involucrados en el metabolismo del carbono.....	124

Tabla 47. Genes blanco predichos de sco6288 involucrados en el metabolismo del nitrógeno	124
Tabla 48. Genes blanco predichos de sco6288 con función en membrana	124
Tabla 49. Genes blanco predichos de sco6288 anotados como reguladores transcripcionales	124
Tabla 50. Genes blanco predichos de sco6288 involucrados en el metabolismo secundario	125
Tabla 51. Genes blanco predichos de sco6288 con diversas funciones.....	125
Tabla 52. Genes blanco predichos de sco6288 anotados como proteínas hipotéticas	125
Tabla 53. Genes blanco predichos de sco7530 involucrados en el metabolismo del carbono	125
Tabla 54. Genes blanco predichos de sco7530 involucrados en el metabolismo del nitrógeno	125
Tabla 55. Genes blanco predichos de sco7530 con función en membrana	126
Tabla 56. Genes blanco predichos de sco7530 anotados como reguladores transcripcionales	126
Tabla 57. Genes blanco predichos de sco7530 con diversas funciones.....	126
Tabla 58. Genes blanco predichos de sco7530 anotados como proteínas hipotéticas	127
Tabla 59. Genes blanco predichos de sco7698 involucrados en el metabolismo del carbono	127
Tabla 60. Genes blanco predichos de sco7698 involucrados en el metabolismo del nitrógeno	127
Tabla 61. Genes blanco predichos de sco7698 con función en membrana	127
Tabla 62. Genes blanco predichos de sco7698 anotados como reguladores transcripcionales	128
Tabla 63. Genes blanco predichos de sco7698 con diversas funciones.....	128
Tabla 64. Genes blanco predichos de sco7698 anotados como proteínas hipotéticas	128

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquematación de la unión proteína-DNA.....	19
Figura 2. Predicción de genes blanco de cada regulador transcripcional.....	44
Figura 3. Verificación por PCR del reemplazo del gen sco3264 por el cassette de apramicina (aac(3)IV) en <i>S. coelicolor</i> M145.	46
Figura 4. Comparación del crecimiento de <i>S. coelicolor</i> M145 y <i>S. coelicolor</i> sco3264::aac(3)IV en medio mínimo.	48
Figura 5. Consumo de glucosa de <i>S. coelicolor</i> M145 y <i>S. coelicolor</i> sco3264::aac(3)IV en medio mínimo.	49
Figura 6. Actividad ATP-Glk de <i>S. coelicolor</i> M145 y <i>S. coelicolor</i> sco3264::aac(3)IV en medio mínimo.	49
Figura 7. Producción de undecilprodigiosina en <i>S. coelicolor</i> M145 y <i>S. coelicolor</i> sco3264::aac(3)IV en medio mínimo.	51
Figura 8. Producción de actinorrodina en <i>S. coelicolor</i> M145 y <i>S. coelicolor</i> sco3264::aac(3)IV en medio mínimo.	51
Figura 9. Expresión diferencial de genes en <i>S. coelicolor</i> M145 y <i>S. coelicolor</i> sco3264::aac(3)IV en medio mínimo y condiciones represoras.....	53

RESUMEN

El género *Streptomyces* está constituido por un grupo de bacterias que pertenecen a la clase de las Actinobacterias. Su importancia radica en su capacidad de producir una gran diversidad de compuestos de interés industrial, tales como antitumorales (p. ej., doxorubicina), inmunosupresores (p. ej., rapamicina), antifúngicos (p. ej., anfotericina B) y antihelmínticos (p. ej., ivermectina), y enzimas como celulasas, proteasas, amilasas, lipasas, entre otras. [Demain, 2014].

Los genes que participan en la biosíntesis de metabolitos secundarios generalmente se encuentran agrupados dentro del genoma y este conjunto de genes, o clúster, incluye genes reguladores que se encargan de modificar la expresión de los genes biosintéticos permitiendo que todos los metabolitos secundarios que el microorganismo es capaz de sintetizar no se produzcan de manera simultánea. De esta manera, la producción de algunos metabolitos secundarios permanece silenciada en ciertas condiciones ambientales, mientras que otros metabolitos secundarios si se producen [Čihák *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2013].

Los reguladores transcripcionales son proteínas capaces de regular la expresión de genes mediante su unión al DNA. En *Streptomyces* además de intervenir en la regulación de la producción de metabolitos secundarios, también regulan la diferenciación morfológica, metabolismo del carbono o el metabolismo de otros nutrientes [Martín *et al.*, 2016; Romero-Rodríguez *et al.*, 2015].

Dentro de los mecanismos globales de regulación, la represión catabólica por carbono (RCC) es de las más importantes. Este tipo de regulación permite a los organismos utilizar varias fuentes de carbono de manera secuencial y ventajosa, en el que una fuente preferencial de carbono reprime la expresión de genes involucrados en el metabolismo de las otras

fuentes de carbono [Görke y Stülke, 2008; Romero-Rodríguez *et al.*, 2017].

La RCC ha sido descrita molecularmente en los microorganismos modelo *Escherichia coli* y en *Bacillus subtilis*. En ambos organismos el sistema fosfotransferasa (PTS) tiene un papel primordial en este fenómeno, pero mientras que en *E. coli* la proteína receptora de AMPc (Crp) es el principal modulador de la transcripción en la RCC, en *B. subtilis* la RCC es mediada por el regulador CcpA [Görke y Stülke, 2008; Kremling *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2008]. Sin embargo, en *Streptomyces* el mecanismo aún no está completamente descrito, pero hay evidencia que sugiere que la enzima ATP-Glk tiene un papel en la RCC [Angell *et al.*, 1992; Angell *et al.*, 1994; Kwakman y Postma, 1994].

Estudios recientes proponen que la RCC puede ser dependiente o independiente de la enzima ATP-Glk. No obstante, debido a que la ATP-Glk carece de dominios de unión a DNA se plantea que actúa en conjunto con reguladores transcripcionales para ejercer su regulación [Gubbens *et al.*, 2012; Romero *et al.*, 2016b; van Wezel *et al.*, 2007]. En este sentido, en un análisis transcriptómico de este mismo microorganismo se identificaron nueve reguladores transcripcionales dependientes de ATP-Glk. Estudiar estos reguladores permitirá entender la red de regulación que se encuentra alrededor de la ATP-Glk y su papel en la RCC.

Para esta tesis se realizó un análisis bioinformático para evaluar al regulador que tuviera mayor relación con la RCC, seleccionando a SCO3264 como el más indicado. La eliminación de SCO3264 en *S. coelicolor* tuvo un efecto pleiotrópico reflejado en el aumento de la producción de los antibióticos actinorrodina y undecilprodigiosina. Del mismo modo, se incrementó el consumo de glucosa y la actividad de ATP-Glk, como consecuencia de la eliminación de su represión sobre el gen

gIkA. Además, transcripcionalmente se determinó que SCO3264 actúa como represor del gen susceptible a RCC, *dagA*, y actúa como activador de *sco3986*.

INTRODUCCIÓN

El género *Streptomyces*

El género *Streptomyces* está constituido por un grupo de bacterias que pertenecen a la clase de las Actinobacterias, clasificadas como bacterias Gram-positivas. A diferencia de otras bacterias, presentan un cromosoma lineal y alto contenido de guanina-citosina en su genoma, 72% aproximadamente [Kirby y Chen, 2011].

Las especies de *Streptomyces* presentan un ciclo de vida similar a la reproducción asexual de los hongos filamentosos. En condiciones ambientales y de nutrientes favorables, las esporas de los estreptomycetos germinan y el micelio formado, denominado micelio vegetativo, se extiende y ramifica sobre su sustrato. Cuando los nutrientes comienzan a escasear, el micelio vegetativo sufre un proceso de autólisis liberando nutrientes que son utilizados para la formación de micelio aéreo. Esta etapa de diferenciación morfológica se asocia con la producción de metabolitos secundarios. Posteriormente, el micelio aéreo se divide y comienza a formar esporas nuevas [Chater *et al.*, 2010; Flärdh y Butner 2009; McCormick y Flärdh, 2012].

La importancia del género *Streptomyces* radica en su capacidad de producir una gran diversidad de enzimas de interés industrial, como celulasas, proteasas, amilasas, lipasas, entre otras. Además, en 2014 se estimaba que existían alrededor de 22 500 antibióticos descubiertos, de los cuales el 45% eran producidos por actinobacterias. Dentro de este segmento, el género más importante era *Streptomyces*, al que se le debía aproximadamente el 75% de los antibióticos producidos por actinobacterias. Ejemplos de metabolitos secundarios producidos por *Streptomyces* con importancia farmacológica son los antitumorales (p. ej., doxorubicina), inmunosupresores (p. ej., rapamicina), antifúngicos

(p. ej., anfotericina B), antihelmínticos (p. ej., ivermectina) [Demain, 2014].

Streptomyces coelicolor, organismo modelo del género, en condiciones de laboratorio produce 5 compuestos con actividad antibiótica débil: actinorrodina, undecilprodigiosina, metilenomicina, un policétido de color gris que pigmenta las esporas y un antibiótico no pigmentado dependiente de calcio [van Keulen y Dyson, 2014]. Sin embargo, la capacidad metabólica de *S. coelicolor* es mayor. Con herramientas bioinformáticas como antiSMASH [Medema *et al.*, 2011] se han descubierto hasta 32 vías biosintéticas para la producción de metabolitos secundarios, de los cuales, la estructura química del 30% de estos compuestos aún no ha sido descrita. Entre los metabolitos secundarios de los que ya se conoce su estructura, se han encontrado compuestos del tipo policétidos, sideróforos, γ -butirolactonas, furanos, terpenoides, ácidos grasos, oligopirroles, entre otros [Čihák *et al.*, 2017; Hwang *et al.*, 2014; van Keulen y Dyson, 2014].

Muchos de los metabolitos secundarios no se producen o se producen en bajas concentraciones en condiciones de laboratorio. Los factores que influyen en su producción podrían incluir la disponibilidad limitada de precursores, así como la expresión baja o nula de los genes biosintéticos [Craney *et al.*, 2013]

Los genes que participan en la biosíntesis de metabolitos secundarios generalmente se encuentran agrupados dentro del genoma y este conjunto de genes, o clúster, incluye genes reguladores que se encargan de modificar la expresión de los genes biosintéticos, permitiendo que solo ciertos metabolitos secundarios se produzcan en determinadas condiciones ambientales. De esta manera, la producción del resto de los metabolitos secundarios que el microorganismo es capaz de sintetizar

permanece silenciada hasta que se encuentren las condiciones que activen su producción [Čihák *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2013].

Dado el efecto de los genes reguladores en la producción de metabolitos secundarios resulta relevante estudiarlos a fondo para utilizarlos como herramienta en la optimización de la producción de metabolitos secundarios [Romero-Rodríguez *et al.*, 2015].

Reguladores transcripcionales

Un regulador transcripcional, como su nombre lo indica, es una molécula (generalmente una proteína) capaz de regular la expresión de genes mediante su unión al DNA. Procesos importantes en *Streptomyces*, como la diferenciación morfológica, metabolismo del carbono o la producción de metabolitos secundarios; están sujetos a un complejo sistema de regulación en el que los efectores son los reguladores transcripcionales [Martín *et al.*, 2016; Romero-Rodríguez *et al.*, 2015].

Un regulador puede actuar como represor al competir con un activador por la unión al DNA, al unirse al promotor evitando la unión de la RNA polimerasa para que no ocurra la transcripción, o uniéndose río abajo del promotor para evitar que la RNA polimerasa continúe con la transcripción. Por el contrario, algunos reguladores pueden actuar como activadores al estabilizar la unión de la RNA polimerasa con el DNA o acelerando la apertura de la doble cadena de DNA. Otros reguladores tienen una función dual, actuando como activadores o represores dependiendo del gen blanco [Romero-Rodríguez *et al.*, 2015].

Un ejemplo del último caso es el regulador ArgR de *S. coelicolor* que actúa como represor de algunos genes involucrados en la diferenciación morfológica y simultáneamente activa la expresión de algunos genes involucrados en el metabolismo secundario, incluyendo a un transportador de actinorrodina [Pérez-Redondo *et al.*, 2012].

Estructura de los reguladores transcripcionales

Una característica estructural que presentan la mayoría de los reguladores transcripcionales es la presencia de un dominio de unión al DNA conformado por una hélice-giro-hélice (HTH, por sus siglas en inglés) que le permite unirse específicamente al DNA (Figura 1), en un sitio con una secuencia generalmente palindrómica [Aravind *et al.*, 2005]. También, se han identificado dominios con estructuras como "dedos de Zinc", hélice-bucle-hélice, dominio de unión a DNA hoja- β antiparalela, que presentan la misma función [Romero-Rodríguez *et al.*, 2015].

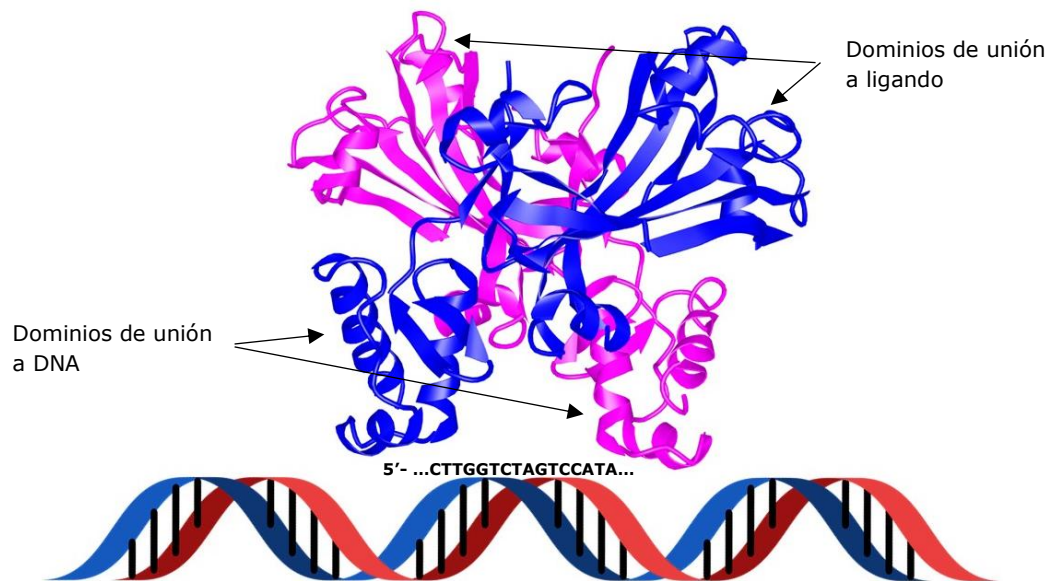


Figura 1. Esquematación de la unión proteína-DNA [Adaptado de Fillenberg *et al.*, 2016 y Świątek-Połatyńska *et al.*, 2015]

Los reguladores transcripcionales son clasificados en familias de acuerdo a la similitud en sus secuencias de aminoácidos y a su similitud estructural de sus dominios de unión a DNA [Aravind *et al.*, 2005; Jain, 2015; Romero-Rodríguez *et al.*, 2015]. En el género *Streptomyces* se estima que hay por lo menos 20 familias de reguladores transcripcionales [Romero-Rodríguez *et al.*, 2015]. En el caso específico de *S. coelicolor* se han identificado 965 proteínas (el 12.3%) con función reguladora en su genoma, clasificados en las familias AraC, AsnC, DeoR, GntR, IclR, LacI,

LysR, LuxR, MerR, ROK, TetR, Xre, principalmente [Bentley *et al.*, 2002; Romero-Rodríguez *et al.*, 2015].

Adicionalmente, algunos reguladores transcripcionales, como los ya mencionados, presentan un sitio de unión a ligando que reconoce un sustrato y que funciona como modulador de su actividad reguladora [Kazanov *et al.*, 2013]. La unión proteína-sustrato genera un cambio conformacional en la proteína que provoca que gane o pierda afinidad hacia el DNA, dependiendo de la función del regulador, y de esta forma regule la expresión de sus genes blanco [Jain, 2015].

Otra manera en la que se clasifican los reguladores transcripcionales es de acuerdo al número de genes blanco. En este sentido, pueden clasificarse como reguladores vía-específica en el que su regulación afecta una vía metabólica en particular; o como reguladores globales o pleiotrópicos en el que la regulación afecta un mayor número de genes y que determinan el estado general de la célula [Liu, *et al.*, 2013; Świątek-Połatyńska, *et al.*, 2015].

Regulación vía-específica

En este tipo de regulación las proteínas se encargan de regular la transcripción de los genes que comprenden una vía metabólica. Con frecuencia los genes de los reguladores transcripcionales de este tipo se encuentran en el clúster de genes que participan en las vías metabólicas, y en algunos casos se encuentran fuera del clúster regulado [Craney *et al.*, 2013; Huang, *et al.*, 2005].

En el caso de *S. coelicolor* se han identificado reguladores vía-específica encargados de la regulación de la síntesis de actinorrodina, el antibiótico dependiente de calcio (CDA), coelimicina, undecilprodigiosina y metilenomicina. En este sentido, la biosíntesis de actinorrodina es regulada por el gen *actII-ORF4*, la producción de undecilprodigiosina es

regulada por *redD* y *redZ*, la vía para la síntesis de CDA es regulada por *cdaR* [Craney *et al.*, 2013; Huang, *et al.*, 2005], la producción de metilenomicina está regulada por el activador *mmvB* y los represores *mmrR* y *mmfR*, mientras que la producción de coelomicina podría estar regulada por *scB1* y *scbR* [Craney *et al.*, 2013].

En un análisis de microarreglos, se encontró que algunos reguladores vía-específica tienen efecto sobre un mayor número de genes. Y aunque tal efecto podría ser de manera indirecta, una descripción más adecuada para estos reguladores sería la de reguladores situados dentro del clúster de una vía biosintética [Liu *et al.*, 2013].

Adicional a los reguladores vía-específica, existen reguladores con efecto en un amplio espectro de genes relacionados no solo en la producción de metabolitos secundarios sino genes del metabolismo en general, a estos reguladores se les denomina pleiotrópicos [Liu *et al.*, 2013; Świątek-Połatyńska, *et al.*, 2015].

Regulación pleiotrópica

Los reguladores globales o pleiotrópicos tienen como blanco una amplia gama de genes pertenecientes a diferentes vías metabólicas [Romero-Rodríguez *et al.*, 2015]. Este tipo de reguladores permiten a la célula adaptarse a sus condiciones ambientales y se encargan de mantener un adecuado flujo de metabolitos mediante la regulación de sus genes blanco, por lo que comúnmente participan en mecanismos globales de regulación [Świątek-Połatyńska, *et al.*, 2015].

Existen varios ejemplos de reguladores pleiotrópicos (Tabla 1), tal es el caso de DasR en *S. coelicolor*, regulador que pertenece a la familia GntR y que está implicado en la regulación del metabolismo de N-acetil glucosamina/quitina, en la producción de antibióticos, en la biosíntesis de sideróforos y en la respuesta a estrés [Świątek-Połatyńska, *et al.*, 2015].

Otro ejemplo en *S. coelicolor* es Rok7B7, un regulador de la familia ROK y que regula genes implicados en la utilización de glucosa, la represión catabólica por carbono y la producción de antibióticos [Świątek, *et al.*, 2013].

Tabla 1. Ejemplos de reguladores pleiotrópicos en *S. coelicolor*

Regulador	Familia	Función
AdpA	AraC-XylS	Activador de varios clústeres de genes, incluyendo genes que participan en la diferenciación morfológica
AfsR	OmpR	Regulador de la producción de metabolitos secundarios, reconoce secuencias que se traslapan con las cajas Pho
ArgR		Regula varios genes reguladores y genes involucrados en el metabolismo del nitrógeno
AtrA	TetR	Activador de genes involucrados en el metabolismo de acetil-CoA
DasR	GntR	Regulador del metabolismo de N-acetil glucosamina
GlnR	OmpR	Regulador principal del metabolismo del nitrógeno
PhoR-PhoP	Sistema de dos componentes	Regula el metabolismo del fosfato y la producción de varios metabolitos secundarios
Rok7B7	ROK	Regula genes relacionados con el metabolismo del carbono

Adaptado de Martín *et al.*, 2016

En *Streptomyces* existen ejemplos en los que hay una intercomunicación entre reguladores globales. Tal es el caso de la interacción entre el activador principal del metabolismo de nitrógeno, GlnR, y el regulador de respuesta PhoP, perteneciente al sistema de dos componentes PhoR-PhoP

responsable de la regulación del metabolismo del fosfato. Se sabe que PhoP compete con GlnR en el reconocimiento de secuencias consenso en el promotor del gen que codifica a la glutamina sintetasa (*glnA*). Además, PhoP actúa como represor de metabolismo del nitrógeno al reprimir a *glnR*. Este tipo de interacción permite a los organismos utilizar efectivamente los nutrientes disponibles para mantener un equilibrio metabólico y evitar su muerte [Martín *et al.*, 2016].

La regulación de reguladores globales que a su vez modulan otros reguladores genera una compleja cascada de regulación, por lo que resulta interesante estudiar a fondo los reguladores transcripcionales para entender mecanismos globales de regulación como la represión catabólica por carbono. Este mecanismo, altamente complejo en el género *Streptomyces*, afecta la producción de metabolitos secundarios y a la fecha, sigue siendo el objeto de estudio de diversos grupos de investigación en el mundo [Görke y Stülke, 2008; Świątek *et al.*, 2013; Romero-Rodríguez *et al.*, 2017].

Regulación por la fuente de carbono

Para los microorganismos heterótrofos la fuente de carbono es importante para el crecimiento y la obtención de intermediarios metabólicos. En presencia de diferentes fuentes de carbono, el microorganismo los utiliza de forma secuencial gracias a un mecanismo denominado represión catabólica por carbono (RCC) en el que una fuente preferencial de carbono reprime la expresión de genes involucrados en el metabolismo de las otras fuentes de carbono. Este mecanismo le permite al microorganismo utilizar primero fuentes de carbono más sencillas de metabolizar, determinante en su velocidad de crecimiento, para que pueda competir con otros organismos por nutrientes [Görke y Stülke, 2008; Romero-Rodríguez *et al.*, 2017].

La RCC ha sido descrita molecularmente en los microorganismos modelo *E. coli* y en *B. subtilis*, encontrando diferencias en cuanto a su mecanismo de regulación [Kremling *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2008].

Represión catabólica por carbono en *Escherichia coli*

En la bacteria Gram-negativa *E. coli*, la proteína receptora de AMPc (Crp) es el principal modulador de la transcripción en la RCC, activando o reprimiendo cerca de 260 operones dentro de los que se encuentran enzimas del metabolismo central del carbono [Gosset *et al.*, 2004]. La proteína Crp es activada por el segundo mensajero AMPc que a su vez es producido por la forma activa de la proteína adenilato ciclasa (Cya). La activación de Cya ocurre en ausencia de glucosa en el medio. En estas condiciones, el componente EIIA^{Glc} del sistema PTS se encuentra predominantemente fosforilado y fosforila a Cya [Kremling *et al.*, 2015]. Una vez producido, el AMPc forma un complejo con Crp para unirse a la región promotora del DNA activando la transcripción de genes [Sánchez *et al.*, 2010].

En presencia de glucosa, la proteína EIIA^{Glc} se encuentra en su forma no fosforilada, inhibiendo la actividad de permeasas y de la proteína glicerol cinasa para inhabilitar el transporte y metabolismo de otras fuentes de carbono [Kremling, *et al.*, 2015].

Represión catabólica por carbono en *Bacillus subtilis*

En *B. subtilis*, bacteria Gram-positiva con bajo contenido de guanina-citosina en su genoma, la RCC es un proceso más complejo que involucra a un mayor número de participantes. Dentro de las proteínas que participan en el mecanismo son el regulador CcpA, la proteína HPr y HPr cinasa/fosforilasa (HPrK/P) del PTS, fructosa-1,6-bifosfato y glucosa-6-fosfato [Görke y Stülke, 2008].

En presencia de glucosa la actividad glucolítica es alta, con lo que compuestos como la fructosa-1,6-bifosfato y glucosa-6-fosfato se encuentran en concentraciones elevadas. En este estado, las altas concentraciones de fructosa-1,6-bifosfato y ATP o Polifosfato (Ppi), estimulan la actividad cinasa de la proteína HPrK/P misma que fosforila a HPr en su residuo Ser46. La concentración elevada de fructosa-1,6-bifosfato y glucosa-6-fosfato promueve la interacción de la forma fosforilada de HPr, HPr(Ser-P), con el regulador CcpA, con lo que se activa la unión de CcpA con sus sitios de unión en el DNA denominados sitios *cre*, reprimiendo así cientos de genes catabólicos y activando algunos otros anabólicos [Görke y Stülke, 2008; Singh *et al.*, 2008].

Represión catabólica por carbono en *Streptomyces*

La fuente de carbono es crucial en el género *Streptomyces* para su crecimiento y obtención de intermediarios utilizados en la producción de metabolitos secundarios [Liu *et al.*, 2013]. La RCC, donde la glucosa tiene un papel primordial, afecta tres funciones fundamentales en *Streptomyces*: la utilización de diversas fuentes de carbono, la diferenciación morfológica y la producción de metabolitos secundarios [Kwakman y Postma, 1994; Romero-Rodríguez *et al.*, 2017].

Dentro de los carbohidratos que se ven afectados negativamente por la presencia de glucosa al desencadenar la represión de sus respectivos operones se encuentran: el glicerol [Hindle y Smith, 1994], galactosa [Brawner *et al.*, 1997], sacarosa, manosa [Kayali *et al.*, 2011], arabinosa, fructosa [Hodgson 1982], maltosa [van Wezel *et al.*, 1997] y celobiosa [Schlösser *et al.*, 2000].

Adicionalmente, en presencia de glucosa se reprime la expresión de glucósido-hidrolasas extracelulares como agarasas [Servín-González *et al.*, 1994], α -amilasas [Mellouli *et al.*, 2002], β -galactosidasas [Pérez-

Pons *et al.*, 1995], celulasas [Marushima *et al.*, 2009], quitinasas [Saito *et al.*, 2000] y xilanasas [Arhin *et al.*, 1994]. Dichas enzimas son utilizadas para degradar fuentes de carbono complejas encontradas en el ambiente.

En condiciones con abundancia de nutrientes comienza la diferenciación morfológica, proceso en el que participan una gran cantidad de proteínas y cuya intervención se encuentra altamente regulada [Chater *et al.*, 2010; Flärdh y Butner 2009; McCormick y Flärdh, 2012]. Dentro de este grupo de proteínas se encuentran las denominadas Bld, que están involucradas en la formación del micelio aéreo, las chaplinas y rodlinas, que forman filamentos hidrofóbicos que permiten el levantamiento del micelio aéreo, y las proteínas Whi que participan en la formación y maduración de la espora [Flärdh y Butner 2009].

Se ha descrito que las proteínas Bld, con excepción de BldB, están sujetas a regulación por la fuente de carbono, debido a que mutantes *bld* de *S. coelicolor* fueron incapaces de formar micelio aéreo y antibióticos en presencia de glucosa [Pope *et al.*, 1996]. A nivel transcripcional, se encontró que los genes *sco5112-sco5116*, que codifican al conjunto de proteínas BldKA-E, son reprimidos en presencia de glucosa, al igual que la chaplina *chpD* (*sco2717*), las rodlinas *sco2718- sco2719* y el regulador *whiH* [Romero-Rodríguez *et al.*, 2016a].

En cuanto a la regulación desencadenada por glucosa sobre la producción de metabolitos secundarios existen varios ejemplos. En *S. coelicolor*, los genes involucrados en la biosíntesis de actinorrodina *sco5089*, *sco5074* y *sco5071* que codifican a las proteínas condensadoras de acetil-CoA y malonil Co-A, y a una deshidratasa que modifica un intermediario metabólico, respectivamente, son fuertemente reprimidas en presencia de glucosa. De igual forma, cuando hay glucosa en el medio se reprimen

los genes involucrados en la biosíntesis de undecilprodigiosina *sco5889* y *sco5885*, que participan en la formación del carbaldehído, y *sco5897*, que codifica a una oxidasa putativa que convierte la undecilprodigiosina a estreptorrubina B [Romero-Rodríguez *et al.*, 2016a].

Ejemplos en otros estreptomicetos de represión por la presencia de glucosa incluyen la regulación de la producción de actinorrodina en *Streptomyces lividans* mediante la represión de *afsR2*, gen que codifica a un regulador global que estimula la producción de metabolitos secundarios. La enzima manosidoestreptomicinasa de *S. griseus* se reprime en presencia de glucosa, suprimiendo la producción de estreptomicina; mientras que en *S. fradiae* la producción de neomicina se ve afectada por la represión en la proteína fosfatasa alcalina. En *S. antibioticus*, la presencia de glucosa y glicerol desencadena la represión de hidroxycinureninasa, enzima que es parte de la vía biosintética de la actinomicina [Sánchez *et al.*, 2010].

La lista de ejemplos en los que la producción de metabolitos secundarios del género *Streptomyces* se reprime en presencia de glucosa es larga. Sin embargo, el mecanismo molecular mediante el cual la glucosa desencadena la regulación en el género aún no está completamente elucidado [Romero-Rodríguez *et al.*, 2017].

A diferencia de *E. coli* y *B. subtilis* en donde el PTS-PEP tiene un papel relevante en este fenómeno, en el género *Streptomyces* no tiene tal relevancia [Romero-Rodríguez *et al.*, 2017]. En las bacterias del género *Streptomyces* el PTS solo transporta D-fructosa y N-acetilglucosamina, por lo que su papel en la RCC está limitada a estos carbohidratos [Nothaft *et al.*, 2003; Rigali *et al.*, 2006; Romero-Rodríguez *et al.*, 2017]. Por otro lado, la enzima HPr, importante en la RCC en *B. subtilis*, no tiene efecto en la represión de la agarasa, galactocinasa y glicerol cinasa, enzimas en

la que se ha reportado que son sujetas a regulación por la presencia de glucosa [Romero-Rodríguez *et al.*, 2017; Sánchez *et al.*, 2010].

Los primeros estudios para caracterizar el mecanismo de represión por la presencia de glucosa se dieron en una mutante resistente al análogo de glucosa, 2-desoxiglucosa (DOG), dicha mutante era capaz de utilizar otras fuentes de carbono en presencia de glucosa y presentaba pérdida de la actividad ATP-Glk [Hodgson, 1982]. La complementación de la mutante con el gen que codifica a la enzima ATP-Glk, *glkA*, restauraba la actividad de la enzima, la sensibilidad a DOG y la regulación por glucosa [Angell *et al.*, 1992]. Sin embargo, cuando se hizo la complementación con la *glk* de *Zymomonas mobilis* se restauró la actividad pero no la represión por glucosa [Angell *et al.*, 1994], lo que sugería que la proteína codificada por el gen *glkA* por sí misma era la responsable de la regulación.

Posteriormente, en una cepa en la que se eliminó el gen *glkA* se observó que las enzimas glicerol cinasa y agarasa no eran reprimidas en varias fuentes de carbono (maltosa, sacarosa, lactosa o melbiosa) que no son metabolizadas por la glucosa cinasa, lo que sugería que la represión no está influenciada por el flujo que genera la glucosa cinasa [Kwakman y Postma, 1994].

La asociación de la ATP-Glk con la RCC no solo se ha observado en *S. coelicolor*. En una cepa mutante de *Streptomyces peucetius* var. *caesius* resistente al análogo no metabolizable de glucosa, 2-desoxiglucosa, se observó que en altas concentraciones de glucosa no se afectó la producción de antibióticos, pero la actividad ATP-Glk era un 85% menor que la cepa original. Adicionalmente, el transporte de glucosa se redujo en un 50% en la mutante, sugiriendo que tanto el transporte como la fosforilación de glucosa son importantes en la RCC. Aún más, que

probablemente los mismos intermediarios de la glucólisis fueran los efectores en la regulación [Escalante *et al.*, 1999].

Estudios más recientes en *S. coelicolor* proponen que la RCC puede ser dependiente o independiente de la enzima ATP-Glk. Un estudio en el que se evaluó el papel de la ATP-Glk en la RCC indica que es necesaria la unión de la cinasa con el transportador de glucosa GlcP. El modelo propuesto, con base en estudios proteómicos, sugiere que esta unión provoca un cambio conformacional en la ATP-Glk, generando que se comuniquen con reguladores transcripcionales, los cuales son los efectores de la regulación [Gubbens *et al.*, 2012; van Wezel *et al.*, 2007].

A nivel transcripcional, al hacer la comparación con una condición represora (glucosa 0.5% y agar 0.5%) y una no represora (agar 1%), se observó que 651 genes de *S. coelicolor* M145 se expresaron diferencialmente. Simultáneamente, se comparó la expresión de genes entre la cepa *S. coelicolor* M145 con una cepa carente de su propia ATP-Glk y complementada con la Glk de *Z. mobilis* en una condición represora donde se obtuvieron 134 genes con expresión diferencial. Dichos genes pertenecían tanto al metabolismo primario como al metabolismo secundario de *S. coelicolor* M145 [Romero-Rodríguez *et al.*, 2016b].

Dentro del último grupo de genes, definidos como dependientes de la enzima ATP-Glk, se encontraron 9 genes anotados como reguladores transcripcionales putativos: dos pertenecientes a la familia GntR *sco3264* y *sco3986*, el LuxR putativo *sco4261*, el SARP putativo *sco6288*, el represor de arginina ArgR (*sco1576*), y los MerR putativos *sco3413*, *sco5025*, *sco7530*, *sco7698* [Romero-Rodríguez *et al.*, 2016b]. Estudiar estos reguladores transcripcionales encontrados en el estudio transcriptómico permitirá entender la red de regulación que se encuentra alrededor de la ATP-Glk y su papel en la RCC.

JUSTIFICACIÓN

En *S. coelicolor* la enzima glucosa cinasa (ATP-Glk) parece desempeñar un papel activo en la represión catabólica por carbono (RCC) a nivel pleiotrópico. En virtud de que dicha enzima carece de motivos de unión a DNA, una alternativa para ejercer su efecto es a través de la participación conjunta de reguladores transcripcionales.

En el análisis transcriptómico realizado por Romero-Rodríguez (2016b) se identificaron 9 reguladores transcripcionales dependientes de la enzima ATP-Glk que podrían contribuir al mecanismo de RCC. Por lo que conocer el papel de estos reguladores transcripcionales nos permitirá aproximarnos a la elucidación del mecanismo de la regulación por carbono mediada por ATP-Glk.

HIPÓTESIS

Con un análisis bioinformático de los reguladores transcripcionales dependientes de ATP-Glk *sco1576*, *sco3264*, *sco3413*, *sco3986*, *sco4261*, *sco5025*, *sco6288*, *sco7530* y *sco7698*, se definirá al regulador que tenga la mayor probabilidad de participar en la RCC de acuerdo con el número de genes blanco predichos que estén involucrados en el metabolismo del carbono. La eliminación de este regulador del genoma de *S. coelicolor* afectará la sensibilidad a RCC.

OBJETIVOS

Objetivo general

De los genes dependiente de ATP-Glk *sco1576*, *sco3264*, *sco3413*, *sco3986*, *sco4261*, *sco5025*, *sco6288*, *sco7530* y *sco7698*, determinar la participación de uno de ellos en la regulación por glucosa en *S. coelicolor*.

Objetivos particulares

- I. Realizar un análisis *in silico* de los reguladores transcripcionales dependientes de ATP-Glk *sco1576*, *sco3264*, *sco3413*, *sco3986*, *sco4261*, *sco5025*, *sco6288*, *sco7530* y *sco7698*, para identificar al regulador que tenga un mayor número de genes blanco predichos que estén relacionados con el metabolismo del carbono y, por lo tanto, tenga la mayor probabilidad de participar en la RCC.
- II. Eliminar del genoma de *S. coelicolor* el gen que codifica al regulador transcripcional dependiente de ATP-Glk que tenga mayor relación con el metabolismo del carbono.
- III. Evaluar el efecto de la mutación en procesos afectados por la RCC como la producción de antibióticos y el metabolismo de una fuente secundaria de carbono en presencia de glucosa.

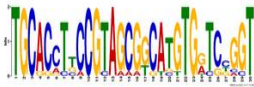
ESTRATEGIA EXPERIMENTAL

1

ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO

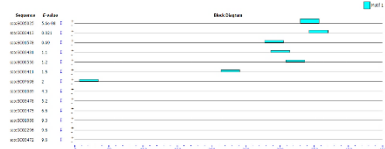
Construcción de bases de datos con las regiones -400 a +50 de cada gen ortólogo de los 9 reguladores transcripcionales dependientes de ATP-Glk

Predicción de secuencias consenso (MAST)



Construcción de bases de datos con las regiones -400 a +50 de los genes dependientes de ATP-Glk

Alineamiento de la secuencia consenso con la base de datos de los genes dependientes de ATP-Glk para predicción de genes blanco (MAST)



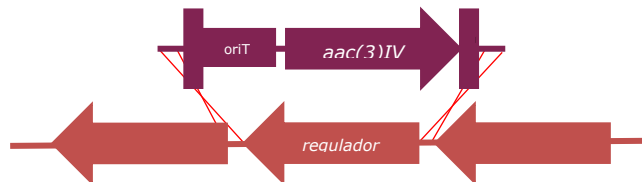
Detección del regulador transcripcional con la mayor relación con el metabolismo de carbono predicho

2

ELIMINACIÓN DEL REGULADOR TRANSCRIPCIONAL ELEGIDO

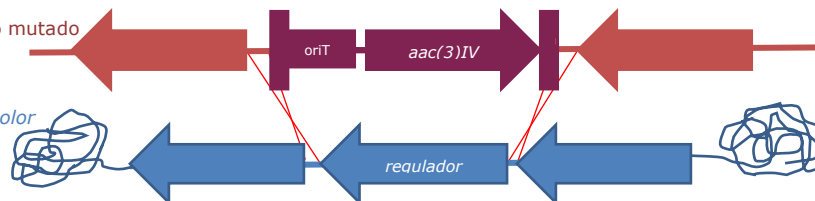
pIJ773

Cósmido



Cósmido mutado

Genoma *S. coelicolor*





Cultivos en condiciones represoras (glucosa 0.5% + agar 0.5%)



Cuantificación de:

- Consumo de glucosa
- Actividad de la enzima ATP-Glk
- Producción de antibióticos
- Expresión de genes seleccionados

METODOLOGÍAS

Cepas bacterianas y condiciones de cultivo

S. coelicolor M145 fue proporcionado por el John Innes Centre (Norwich, UK). La cepa fue almacenada como una suspensión de esporas en glicerol al 20% a -20°C.

El medio de esporulación utilizado fue MS (Apéndice 1). Para evaluar crecimiento y regulación por glucosa se inocularon 10^9 esporas en matraces bafleados con 50 mL de medio NMMP complementado con glucosa 0.5% y agar parcialmente hidrolizado 0.5% (Apéndice 1), por triplicado, y se incubaron a 30°C en una agitadora orbital a 200 rpm.

Para el RT-qPCR la misma cantidad de esporas se inocularon en 20 mL de medio 2x YT (Apéndice 1) y fueron incubados a 30°C, 200 rpm durante 8 h. Las esporas pre-germinadas fueron centrifugadas, lavadas dos veces con agua destilada y finalmente re-suspendidas en medio NMMP sin fuente de carbono. La cantidad de esporas pre-germinadas fue ajustada para dar una DO inicial de 0.04 a 450 nm en 50 mL de medio de cultivo.

La cepa de *E. coli* DH5 α se utilizó para hacer las clonaciones; *E. coli* BW25113/pIJ790 se utilizó para hacer el remplazo del regulador transcripcional por un cassette de resistencia; mientras que *E. coli* ET12567 se utilizó para la obtención de DNA no metilado. Ambas cepas de *E. coli* se inocularon en medio Luria-Bertani (Apéndice 1) y se incubaron con agitación de 180 rpm, la primera cepa se incubó a 29°C en tanto que la segunda cepa a 37°C.

Análisis *in silico*: predicción de firmas y genes blanco

Para el análisis se elaboraron dos bases de datos. La primera se construyó con las secuencias que van de la región -400 a +50 de los genes de cada regulador transcripcional y 10 ortólogos respectivos. La búsqueda de

ortólogos se limitó a organismos procariontes con el criterio de comparación de secuencias de máxima similitud que consiste en un alineamiento recíproco entre los ortólogos (best-directional-hit, técnica común para encontrar ortólogos). La segunda base de datos se construyó con la región -400 a +50 de los 134 genes en los que se observó una expresión diferencial en el transcriptoma. Las secuencias se obtuvieron de la Enciclopedia de Genes y Genomas de Kioto (KEGG, <http://www.genome.jp/kegg/>).

La predicción de firmas se realizó alimentando al programa MEME (Multiple Em for Motif Elicitation) [Bailey y Elkan, 1994] con la base de datos de las secuencias de los TFs con sus respectivos ortólogos. La búsqueda se limitó a firmas con una longitud máxima de 30 nucleótidos, usando los parámetros pre-establecidos por el programa. Para predecir los genes blanco de cada TF se hizo un alineamiento de cada firma predicha con la base de datos de las secuencias de los 134 genes que presentaron una expresión diferencial, empleando el programa MAST [Bailey y Gribskov, 1998] y considerando como significativos solo aquellos alineamientos que presentaran un E-value menor a 10 y un p-value posicional menor a 0.0001. De este análisis, para cada regulador se obtuvieron dos grupos de posibles genes blanco correspondientes a la firma palindrómica y no palindrómica. Para la comparación entre las firmas de los reguladores transcripcionales se consideró la firma con mayor número de genes blanco.

Anotación de genes y clasificación

Los genes blanco anotados como proteínas hipotéticas en el servidor de anotación del género *Streptomyces*, StrepDB (<http://strepdb.streptomyces.org.uk/>) fueron alineados con la base de datos no redundante de blastp (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PAGE=Proteins>). Estos genes

fueron re-annotados de acuerdo a la función de la proteína con la que presentaron un porcentaje de identidad mayor al 30% en el alineamiento.

Los genes anotados fueron buscados en las bases de datos BRENDA (<http://www.brenda-enzymes.org/>) y KEGG. De esta búsqueda, cada gen fue clasificado dentro de ocho grupos de acuerdo a su función: metabolismo del carbono, metabolismo del nitrógeno, membrana, reguladores, metabolismo secundario, respuesta a estrés, proteínas hipotéticas y otros.

Obtención de la mutante *Streptomyces coelicolor* *sco3264::aac(3)IV*

El remplazo de *sco3264* por el cassette de apramicina (*aac(3)IV*) se hizo mediante la técnica de PCR targeting [Gust *et al.*, 2003]. Para ello, se utilizó el cósmido StE39 que contenía la secuencia del gen *sco3264*. El cassette de apramicina con secuencias homologas al cósmido se amplificó con los siguientes cebadores: forward: 5'-CGCCGTGCGAATGCTGAGAAGGCGGTGACTCGCTCCATGATTCCGGGGATCCGTCGACC-3'; y reverso: 5'-CCGACCACGGCAGGAGCCGCAGTTCGTTCGGTGCTGTCATGTAGGCTGGAGCTGCTTC-3'.

Las condiciones de amplificación utilizando la enzima Expand High Fidelity (Roche) fueron: desnaturalización inicial a 94°C durante 2 min, seguida de 25 ciclos de 94°C durante 30 s, 60°C durante 30 s y 72°C durante 45 s, extensión final a 72°C durante 7 min.

La comprobación de la mutación se realizó utilizando los siguientes cebadores:

- Cebadores para la amplificación de la región interna del cassette de apramicina: forward: 5'-GCGTACCAACTTGCCATCCTGAA-3'; y reverso: 5'-CGGGGCCACAGGCAGAGCAGATC-3'.

- Cebadores que amplifican 250 pb fuera del gen *sco3264*: forward: 5'-TCCTTGGAGGTGACGCAGTGAGGTC-3'; y reverso: 5'-GCGACTCGAAGAACGTCCTGGAGAG-3'.
- Cebadores que amplifican el gen *sco3264*: forward: 5' -CGCCGTGCGAATGCTGAGAAGGCGGTGACTCGCTCCATG-3'; y reverso: 5'-TGACAGCACCGAACGAACGCGGCTCCTGCCGTGGTCGG-3'.
- Cebadores que amplifican un fragmento de 400 pb del gen *hrdB*, (como control positivo de la reacción) [Romero et al., 2016b]: forward 5' -GGAGAAGTTCGACTACACCAAG-3'; y reverso: 5'-CCATGTGCACCGGGATAC-3'.

Las condiciones de amplificación para la comprobación de la mutación utilizando la enzima Taq Platinum (Invitrogen) fueron: desnaturalización inicial a 94°C durante 5 min, seguida de 25 ciclos de 94°C durante 45 s, 55°C durante 45 s y 72°C durante 90 s, extensión final a 72°C durante 5 min.

El cósmido mutado se introdujo por transformación a *E. coli* ET12567 y posteriormente se introdujo a *S. coelicolor* M145 mediante conjugación. La selección de las colonias de *S. coelicolor* con el remplazo se hizo con apramicina 100 µg/mL. La mutación se corroboró por PCR y secuenciación.

Aislamiento de RNA, RT-qPCR

La extracción de RNA se hizo de cultivos de *S. coelicolor* M145 y de la mutante *sco3264::aac(3)IV* con 14 h de incubación en medio NMMP con glucosa y agar (Apéndice 1), siguiendo las instrucciones del kit RNeasy de Qiagen, por triplicado. Posterior a la extracción, las muestras se trataron con DNasa I (Invitrogen). Para la retrotranscripción se utilizó la

enzima Super Script III Reverse Transcriptase (Invitrogen), siguiendo el protocolo de la enzima.

La RT-qPCR se hizo con el sistema de PCR tiempo real StepOne (Applied Biosystems) con reacciones de 10 μ L, utilizando 10 ng de cDNA y Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix 2x (Invitrogen). Los resultados se analizaron mediante el método $2^{-\Delta\Delta C_t}$, tomando la expresión del gen *gyrA* como expresión de referencia [Romero *et al.*, 2016b]. Los datos se expresaron como el \log_{10} de la cuantificación relativa (RQ) de la expresión del gen evaluado.

Cuantificación de actinorrodina y undecilprodigiosina

La concentración de ambos antibióticos se determinó espectrofotométricamente siguiendo la metodología descrita por Romero y colaboradores [2016b]. Para la actinorrodina total se añadieron 0.5 mL de KOH 3N a 1 mL de cultivo y se midió la absorbancia a 640 nm. La concentración de actinorrodina se cuantificó usando un coeficiente de extinción molar de 25 320 $M^{-1}cm^{-1}$.

La extracción de undecilprodigiosina se hizo a partir del micelio seco obtenido de 1 mL de cultivo, añadiendo 1 mL de metanol acidificado con HCl a una concentración final de 0.5 M. Se determinó la absorbancia a 530 nm y para la cuantificación del antibiótico se utilizó el coeficiente de extinción molar de 100 500 $M^{-1}cm^{-1}$.

Obtención del extracto intracelular y medición de la actividad ATP-Glk

El extracto intracelular se obtuvo de cultivos en medio NMMP (Apéndice 1) con 18 h de incubación. Las células obtenidas de 20 mL de cultivo fueron re-suspendidas en 1 mL de Tris-HCl 50 mM pH 7.5 con inhibidor de proteasas (cocktail Sigma-Aldrich) en proporción 1:1000. Las células

se sonicaron con tres pulsos a 60 W con duración de 30 s y dejando 1 min de reposo entre cada pulso. La suspensión se centrifugó a 12 000 rpm durante 10 min a 4°C y el sobrenadante se recuperó para medir la actividad enzimática.

La actividad ATP-Glk fue determinada indirectamente mediante una reacción acoplada a la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH, Roche), en la que se monitoreó espectrofotométricamente la formación de NADPH a 340 nm, usando un coeficiente de extinción molar de $6.22 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. La mezcla de reacción contenía Tris-HCl 50 mM pH 7.5, MgCl_2 25 mM, NADP 0.5 mM, ATP 1 mM, D-glucosa 20 mM, 0.7 U/mL de G6PDH y 50 μL del extracto intracelular. La reacción se llevó a cabo a 42°C y se determinó la absorbancia cada 20 s durante 2 min [Ruiz *et al.*, 2014]. Una unidad de actividad enzimática se definió como nmol de NADPH/min*mg de proteína.

Otras metodologías

El crecimiento se determinó mediante peso seco, las muestras se filtraron utilizando filtros Whatman No. 1 y se secaron a 60°C durante 60 h. La concentración de proteína se cuantificó mediante el método de Bradford (Bio-Rad Protein Assay) usando albúmina sérica bovina como estándar. La glucosa residual se cuantificó con el método de Trinder (Spinreact reagent).

Pruebas estadísticas

Los resultados se analizaron con la prueba T-student, distribución de una cola, considerando las muestras con varianzas diferentes. Se consideraron valores estadísticamente diferentes aquellos con resultados menores a 0.05 en la prueba y están señalados en las gráficas con asteriscos (*).

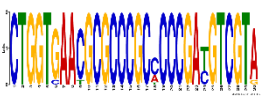
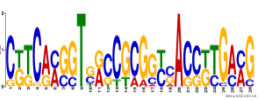
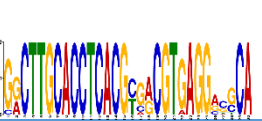
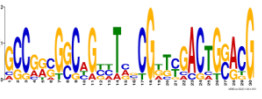
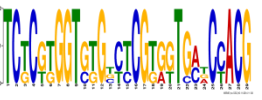
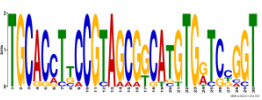
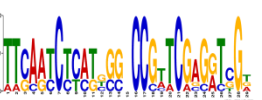
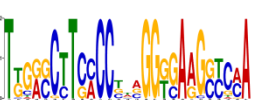
RESULTADOS

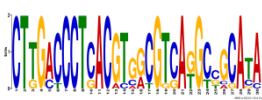
Elección del regulador transcripcional

El presente trabajo partió de los resultados de un análisis trascríptómico en el que se comparó la expresión de genes de la cepa *S. coelicolor* M145 $\Delta glkA$ complementada con la *glk* de *Z. mobilis* con respecto a la expresión de genes en la cepa *S. coelicolor* M145 [Romero *et al.*, 2015]. En dicho análisis se identificaron 9 reguladores transcripcionales con expresión diferencial, de los cuales cuatro se encontraron sobre-expresados y cinco reprimidos. Los reguladores sobre-expresados fueron: *sco3264* y *sco3986*, ambos GntR putativos; *sco4261*, LuxR putativo; y *sco6288*, SARP putativo. En cuanto a los reguladores reprimidos, se encontraron: *sco1576*, ArgR; *sco3413*, TipA; y los MerR putativos *sco5025*, *sco7530* y *sco7698*.

Para cada regulador transcripcional se obtuvo la predicción de sus firmas, es decir, secuencias de DNA conservadas en diferentes bacterias (Apéndice 2) con potencial a ser reconocidas por el regulador; y se realizó la predicción de sus posibles genes blanco (Tabla 2). (Para más detalle de los genes blanco ver Apéndice 3). Para esta predicción se tomó en consideración que los nueve reguladores se auto-regulan, es decir, que el regulador se une a su propia secuencia reguladora; y que su región promotora se encuentra dentro de los 400 pb río arriba del sitio de inicio de la transcripción y 50 pb dentro de la secuencia codificadora del gen.

Tabla 2. Predicción de firmas y genes blanco de los 9 reguladores transcripcionales

Gen	Anotación	Fold change*	Firma	E-value	Total de genes blanco
<i>sco1576</i>	Represor de arginina ArgR	2.39		5.0 e-086	81 genes
<i>sco3264</i>	Regulador de la familia GntR putativo	6.23		2.4 e-003	80 genes
<i>sco3413</i>	Regulador TipA	11.25		4.6 e-075	22 genes
<i>sco3986</i>	Regulador de la familia GntR putativo	14.22		8.8 e-001	113 genes
<i>sco4261</i>	Regulador de la familia LuxR putativo	2.45		2.4 e-021	41 genes
<i>sco5025</i>	Regulador de la familia MerR putativo	9.97		2.2 e-065	38 genes
<i>sco6288</i>	Regulador de la familia SARP putativo	0.99		2.2 e-009	30 genes
<i>sco7530</i>	Regulador de la familia MerR putativo	2.85		1.9 e-037	25 genes

Gen	Anotación	Fold change*	Firma	E-value	Total de genes blanco
<i>sco7698</i>	Regulador de la familia MerR putativo	5.72		1.1 e-033	36 genes

* Valor de expresión diferencial en el transcriptoma *ScoZm/M145* [Romero *et al.*, 2016]

Los genes blanco predichos para cada regulador se clasificaron en ocho grupos (Figura 2). El primer grupo incluyó aquellos genes involucrados en el metabolismo de carbono y lípidos; el segundo grupo incluyó los genes que participan en el metabolismo de nitrógeno, nucleótidos y aminoácidos; el tercer grupo estuvo conformado por proteínas de membrana, incluyendo transportadores de carbohidratos y una variedad de sustratos; en el cuarto grupo se integraron los genes que codifican para proteínas con actividad reguladora; en el quinto grupo se incluyeron genes que participan en metabolismo secundario; el sexto grupo incluyó genes que codifican a proteínas que participan en respuesta a estrés osmótico y choque térmico; en el séptimo grupo se incluyeron genes con diversas funciones como óxido-reductasas, esterasas, entre otras; finalmente, en el grupo ocho se agrupó a las proteínas hipotéticas.

La elección del regulador transcripcional a estudiar se hizo con base a las firmas predichas y a sus genes blanco. Se dio mayor peso a aquellas firmas con valor de expectativa (E-value) menor y se consideró de mayor interés aquellos reguladores que tuvieran un mayor número de genes blanco involucrados en el metabolismo del carbono. De esta forma, ArgR, SCO3264 y SCO3986 fueron los reguladores que resultaron más interesantes debido a que presentaron el mayor número de genes blanco predichos involucrados en el metabolismo de carbono, con 13 genes cada uno (Figura 2).

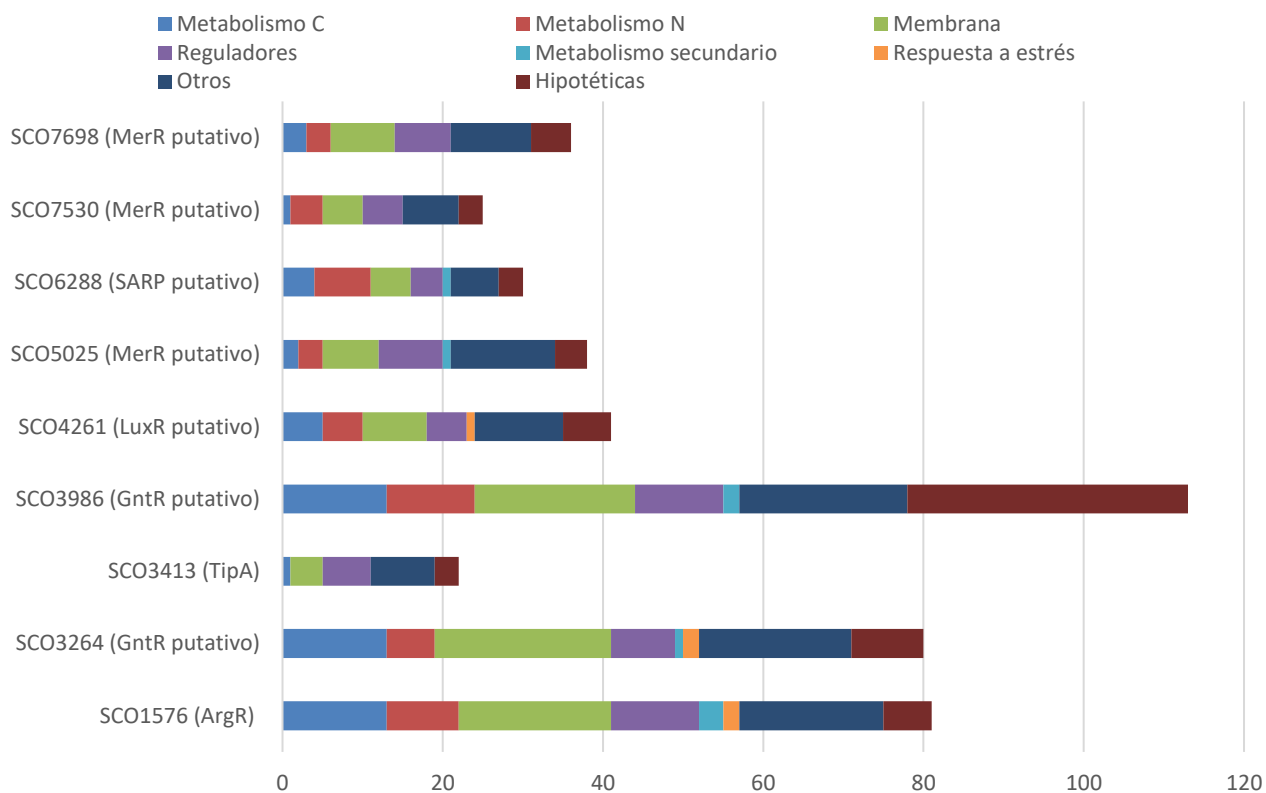


Figura 2. Predicción de genes blanco de cada regulador transcripcional. El análisis se hizo utilizando los programas MEME y MAST, usando los parámetros pre-establecidos

Existe un estudio en el que se describen los genes que son afectados transcripcionalmente por ArgR en *S. coelicolor*, dentro de los que se encuentran algunos genes involucrados en la diferenciación morfológica y en el metabolismo secundario [Pérez-Redondo *et al.*, 2012]. En nuestro caso, descartamos a ArgR para poder analizar un regulador no estudiado con anterioridad, y sólo se utilizaron los resultados para ArgR de Pérez-Redondo (2012), para validar los resultados obtenidos en nuestro análisis bioinformático.

Para el caso de SCO3264 y SCO3986 (ambos reguladores putativos de la familia GntR), varios de sus genes blanco predichos eran los mismos, como la ATP-Glk, o eran similares en función. A pesar de que SCO3986 tuvo un mayor número de genes blanco en comparación con SCO3264, varios de ellos eran proteínas hipotéticas. Finalmente, se eligió a

SCO3264 debido a que de los dos GntRs fue el que presentó la firma con el E-value menor.

Obtención de la mutante *S. coelicolor sco3264::aac(3)IV*

Una vez elegido al regulador transcripcional se procedió a obtener la mutante mediante la técnica de PCR targeting [Gust *et al.*, 2003] con el fin de evaluar el papel de SCO3264 en la fisiología de *S. coelicolor* M145. En esta metodología, el gen a mutar, en nuestro caso *sco3264*, fue remplazado por un cassette de resistencia a un antibiótico.

Para la obtención de la mutante, el cósmido StE39 que contenía la secuencia de nucleótidos de SCO3264 se utilizó para hacer el remplazo con el cassette de apramicina (*aac(3)IV*). El cósmido mutado se transfirió a la cepa de *E. coli* no metilante ET12567 y se procedió a hacer la conjugación entre *E. coli* ET12567 y *S. coelicolor* M145 para obtener la mutación en el genoma de *Streptomyces*. Se seleccionaron las colonias resistentes a apramicina y se eligió una para extraer su DNA y determinar mediante PCR si hubo remplazo del gen (Figura 3). Las mezclas de cebadores empleadas para las reacciones fueron:

- a) Cebadores que hibridan en la región 250 pb fuera del gen *sco3264*. Para la cepa silvestre se esperaba un amplicón de 1232 pb y para la mutante de 1869 pb.
- b) Mezcla del cebador que hibrida en la región 250 pb fuera del gen *sco3264* con el cebador que hibrida en la posición 1063 pb dentro del cassette de apramicina. En esta condición no se esperaba que amplificara en la cepa silvestre y para la mutante se esperaba un amplicón de 1313 pb.
- c) Mezcla del cebador que hibrida en la región 250 pb fuera del gen *sco3264* con el cebador que hibrida en la posición 533 pb dentro del cassette de apramicina. En esta condición nuevamente no se

esperaba que amplificara en la cepa silvestre y para la mutante se esperaba un amplicón de 783 pb.

- d) Cebadores que amplifican al gen *sco3264* completo. En la cepa silvestre se esperaba un amplicón de 732 pb y para la mutante no se esperaba que amplificara.
- e) Cebadores que amplifican 400 pb del gen *hrdB*. Control positivo de la PCR.
- f) Control negativo (sin DNA) de cebadores que amplifican 250 pb fuera del gen *sco3264*.
- g) Control negativo de los cebadores que amplifican un fragmento de 214 pb del cassette de apramicina.
- h) Control negativo de los cebadores que amplifican al gen *sco3264*.
- i) Control negativo de los cebadores que amplifican un fragmento de 400 pb del gen *hrdB*.

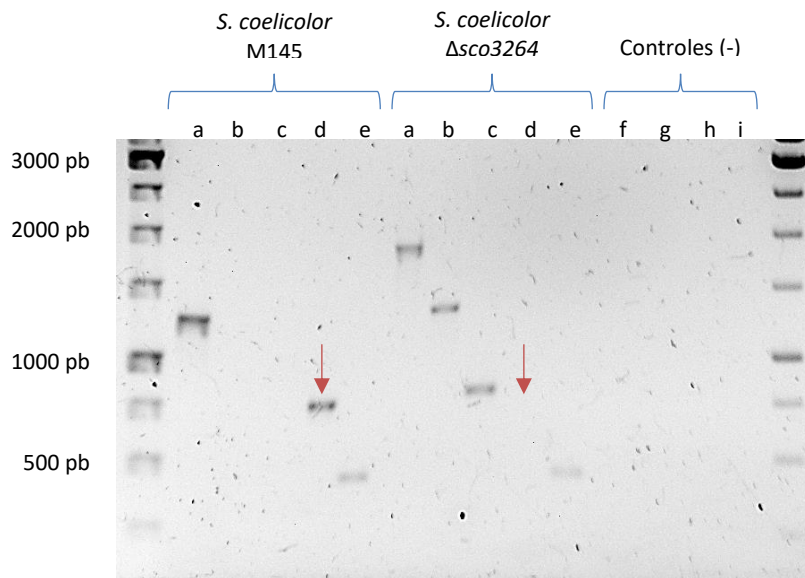


Figura 3. Verificación por PCR del reemplazo del gen *sco3264* por el cassette de apramicina (*aac(3)IV*) en *S. coelicolor* M145. a) Cebadores que hibridan en la región 250 pb fuera del gen *sco3264*; b) Mezcla del cebador que hibrida en la región 250 pb fuera del gen *sco3264* con el cebador que hibrida en la posición 1063 pb dentro del cassette de apramicina; c) Mezcla del cebador que hibrida en la región 250 pb fuera del gen *sco3264* con el cebador que hibrida en la posición 533 pb dentro del cassette de apramicina; d) Cebadores que hibridan al gen *sco3264*; e) Cebadores que amplifican 400 pb del gen *hrdB*, (control positivo de la PCR); f), g), h) e i) Controles negativos de los cebadores.

Debido a que el cassette de apramicina tiene 650 pb más que el gen *sco3264* se esperaba que el fragmento amplificado con los cebadores que hibridaban 250 pb fuera del gen *sco3264* fuera más grande en la muestra de la colonia resistente a apramicina que en la muestra de *S. coelicolor* M145. Este patrón fue observado al correr las muestras de PCR en un gel de agarosa (Figura 3a), además se observó que no hubo amplificación del gen *sco3264* en la colonia mutada (Figura 3d) con lo que se determinó que se tenía la mutación deseada.

La muestra de DNA de la colonia mutada se envió a secuenciar y de esta manera se comprobó el remplazo de *sco3264* por el cassette de apramicina. A esta mutante se le asignó el nombre de *S. coelicolor sco3264::aac(3)IV*.

Efecto de la mutación *sco3264::aac(3)IV* en *S. coelicolor*

Una vez comprobada la mutación *sco3264::aac(3)IV* en *S. coelicolor*, se procedió a comparar el comportamiento de la mutante obtenida con el de la cepa silvestre M145 en condiciones de cultivo donde se observara la represión por glucosa. Esta comparación se hizo en medio mínimo NMMP (Apéndice 1) complementado con glucosa 0.5% y agar parcialmente hidrolizado 0.5%. Se eligió agar como segunda fuente de carbono ya que se ha descrito que el gen que codifica para la agarasa, *dagA*, es regulado por glucosa [Servín-González *et al.*, 1994].

En el medio de cultivo se inocularon 1×10^9 esporas y se evaluó el crecimiento, consumo de glucosa, producción de actinorrodina y undecilprodigiosina, a diferentes tiempos de incubación.

En estas condiciones no se observó diferencia significativa en la producción de biomasa (Figura 4A) y ambas cepas llegaron a la fase estacionaria de crecimiento a las 24 h. Sin embargo, al inocular a las cepas en el medio de cultivo sólido SMMS (Apéndice 1) la cepa mutante

produjo esporas en un tiempo menor que la cepa M145 (Figura 4B). La primera cepa mencionada ya había producido esporas a las 72 h mientras que la cepa M145 tardó 24 h más para esporular completamente. Este resultado nos indicó que el proceso de diferenciación morfológica fue más rápido en la cepa mutante y que, ya sea de manera directa o indirecta, SCO3264 tuvo un efecto negativo en este proceso.

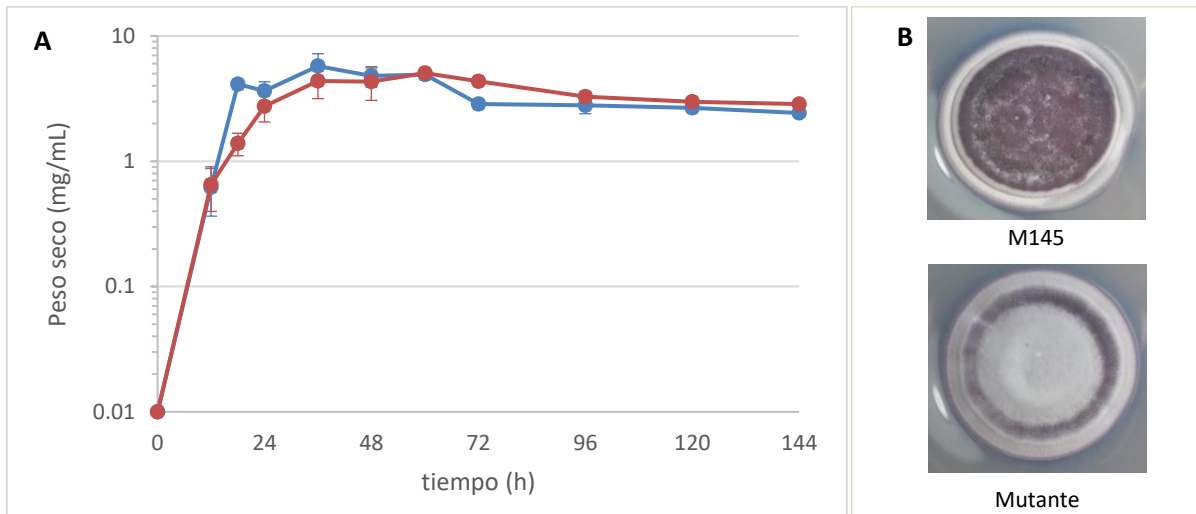


Figura 4. Comparación del crecimiento de *S. coelicolor* M145 y *S. coelicolor* sco3264::aac(3)IV en medio mínimo. **A** medio líquido NMMP complementado con glucosa 0.5% y agar parcialmente hidrolizado 0.5%, **B** medio sólido SMMS complementado con glucosa 50 mM, a las 72 h de incubación. —●— *S. coelicolor* M145, —●— *S. coelicolor* sco3264::aac(3)IV

Adicionalmente, la cepa mutante presentó un consumo de glucosa de 0.66 mM/h, siendo mayor que el obtenido por la cepa M145 de 0.49 mM/h. A las 48 h de incubación, la cepa mutante había consumido casi completamente toda la glucosa disponible en el medio de cultivo, mientras que en las muestras de la cepa M145 aún quedaba un remanente de aproximadamente 15 mM de glucosa (Figura 5).

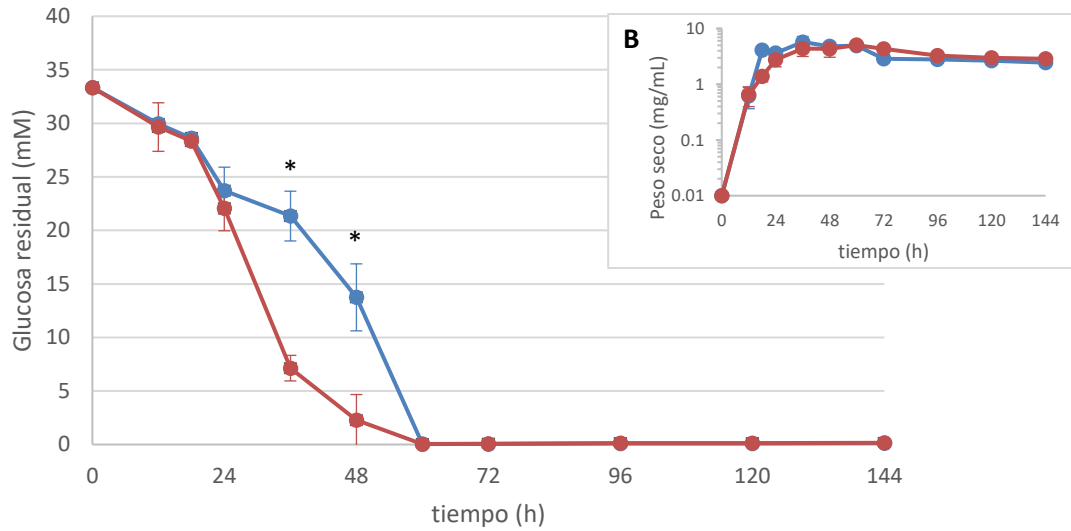


Figura 5. Consumo de glucosa de *S. coelicolor* M145 y *S. coelicolor* sco3264::aac(3)IV en medio mínimo. —●— *S. coelicolor* M145, —●— *S. coelicolor* sco3264::aac(3)IV. **B** Comparación del crecimiento entre ambas cepas.

Esta diferencia de velocidad de consumo entre ambas cepas se puede asociar a la actividad de la enzima glucosa cinasa (ATP-Glk). En este sentido, la actividad ATP-Glk de la cepa mutante fue dos veces mayor que la obtenida por la cepa M145 (Figura 6).

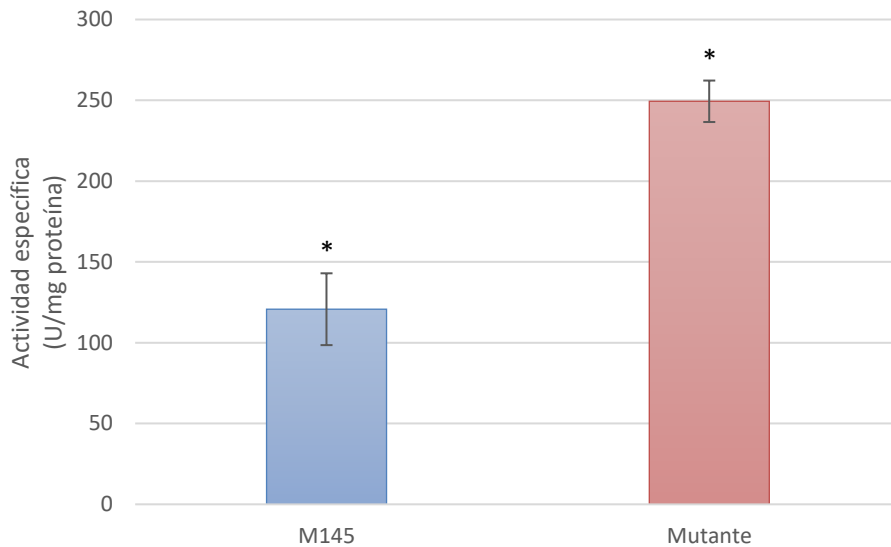


Figura 6. Actividad ATP-Glk de *S. coelicolor* M145 y *S. coelicolor* sco3264::aac(3)IV en medio mínimo. La actividad se cuantificó a partir de micelio obtenido a las 18 h de incubación.

En *S. coelicolor* la producción de los antibióticos actinorrodina y undecilprodigiosina está sujeto a regulación por glucosa [Romero *et al.*, 2016b]. Con el fin de determinar la relación de SCO3264 con la producción de ambos metabolitos secundarios, se evaluó la producción de estos antibióticos en la cepa M145 y en la mutante de *S. coelicolor* obtenida.

En ambas cepas, la producción de undecilprodigiosina comenzó a las 36 h de cultivo, mientras que la producción de actinorrodina comenzó a las 48 h. La diferencia en la producción de los antibióticos entre ambas cepas radicó en que la cepa mutante produjo ambos antibióticos a una velocidad mayor en comparación con la cepa M145 (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de velocidad de producción de antibióticos de *S. coelicolor* M145 y *S. coelicolor sco3264::aac(3)IV*, por cada gramo de micelio.

Antibiótico	<i>S. coelicolor</i> M145 ($\mu\text{mol/h}$)	<i>S. coelicolor</i> <i>sco3264::aac(3)IV</i> ($\mu\text{mol/h}$)
Actinorrodina	0.079 \pm 0.003	0.131 \pm 0.005
Undecilprodigiosina	0.019 \pm 0.001	0.026 \pm 0.002

Hasta las 144 h de incubación, la cepa mutante había producido mayor cantidad de los dos antibióticos evaluados. En otras palabras, a las 144 h la cepa mutante produjo cerca del 30% más de undecilprodigiosina (Figura 7) y 40% más de actinorrodina (Figura 8) en comparación con la cepa M145.

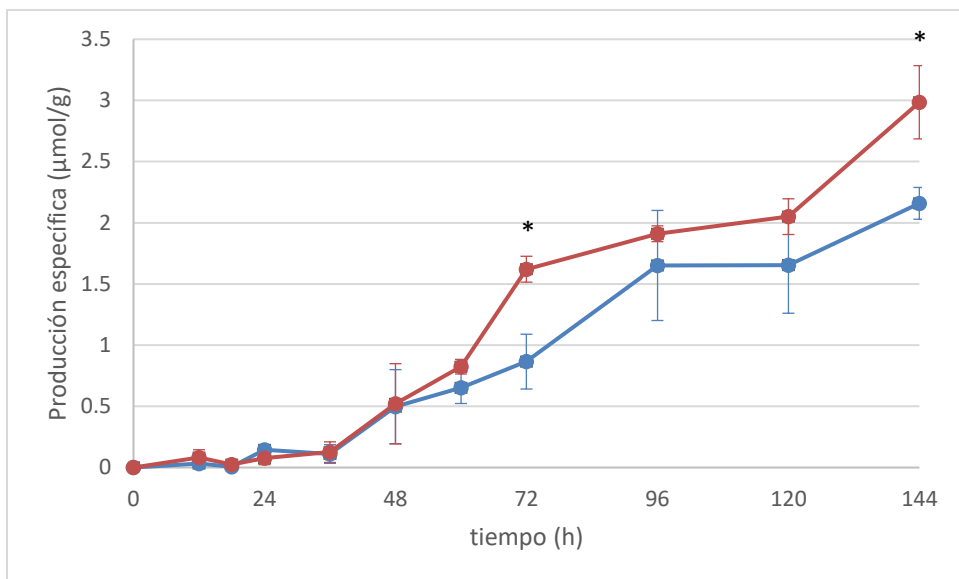


Figura 7. Producción de undecilprodigiosina en *S. coelicolor* M145 y *S. coelicolor* sco3264::aac(3)IV en medio mínimo. —●— *S. coelicolor* M145, —●— *S. coelicolor* sco3264::aac(3)IV

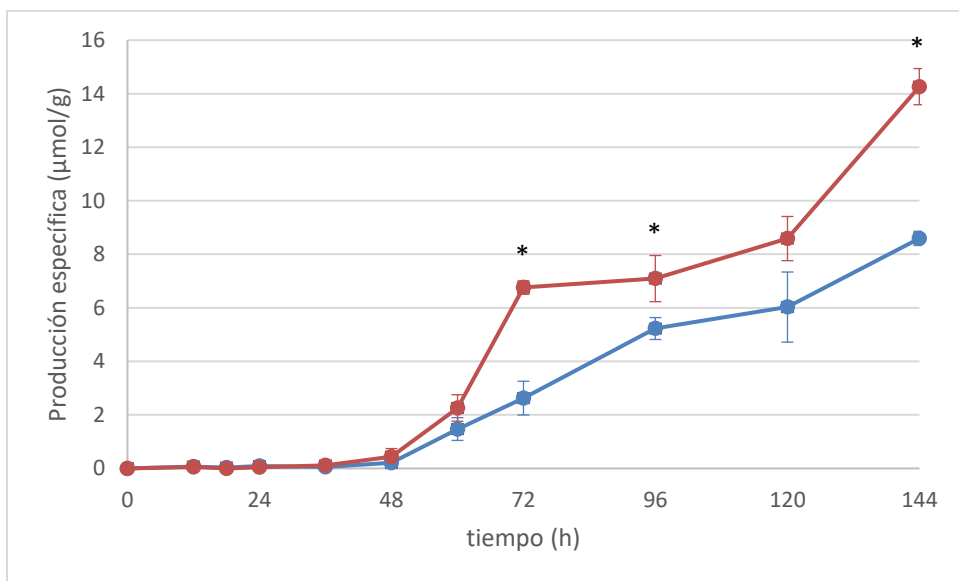


Figura 8. Producción de actinorrodina en *S. coelicolor* M145 y *S. coelicolor* sco3264::aac(3)IV en medio mínimo. —●— *S. coelicolor* M145, —●— *S. coelicolor* sco3264::aac(3)IV

Estos resultados nos permitieron establecer que, a nivel fenotípico, la proteína SCO3264 tuvo un efecto sobre la diferenciación morfológica y la producción de antibióticos, para ambos procesos se ha reportado que son susceptibles a la represión por glucosa. Adicionalmente, la presencia de

SCO3264 tuvo un efecto negativo en las variables evaluadas lo que apoyaría que a nivel transcripcional la proteína puede actuar como represor.

Papel de SCO3264 en la represión por glucosa en *S. coelicolor*

Para evaluar el efecto de SCO3264 a nivel transcripcional, se cuantificó y comparó la expresión de cuatro genes en *S. coelicolor* M145 y *S. coelicolor* *sco3264::aac(3)IV* en condiciones represoras. La elección de los genes a evaluar se basó en el análisis *in silico* realizado con anterioridad, es decir, los genes evaluados fueron predichos como genes blanco en el análisis.

En este sentido, se evaluó la expresión de *sco2126* (*glkA*) que codifica a la enzima encargada de fosforilar la glucosa; del regulador *sco3986*, una proteína putativa de la familia de reguladores transcripcionales GntR; y de *sco4261*, una proteína putativa de la familia de reguladores transcripcionales LuxR. Adicionalmente, se evaluó la expresión de *sco3471* (*dagA*), enzima encargada de realizar el primer paso de degradación del agar y que está sujeta a regulación por glucosa [Servín *et al.*, 1994].

En este ensayo se observó un aumento en la expresión de *glkA* y *dagA* en la cepa mutante, sugiriendo que ambos genes son afectados negativamente por SCO3264. Por el contrario, *sco3986* mostró una disminución en su expresión, mientras que no se observó un cambio en la expresión de *sco4261* (Figura 9). El aumento en la expresión de *glkA* podría explicar el aumento en la velocidad de consumo de glucosa y la actividad ATP-Glk elevada en la cepa mutante.

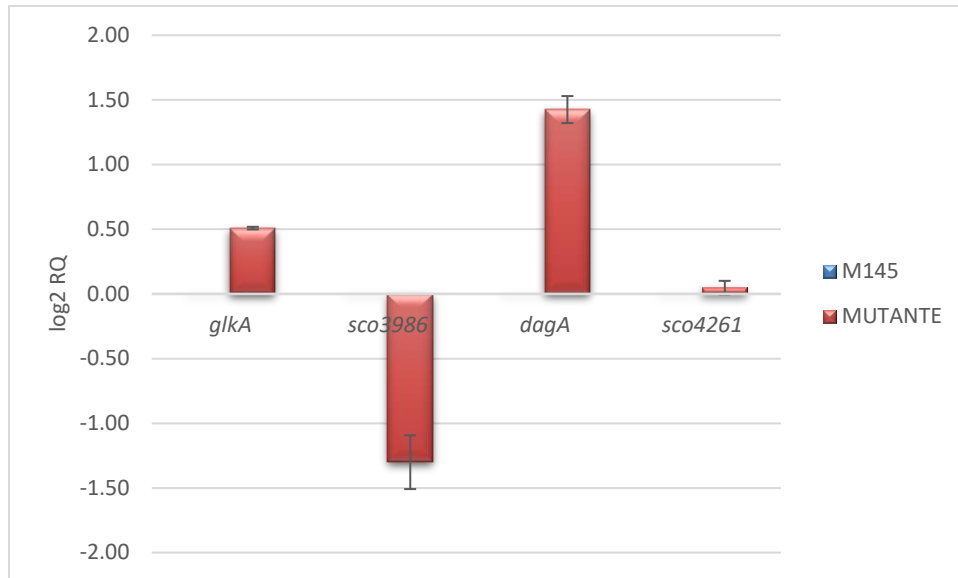


Figura 9. Expresión diferencial de genes en *S. coelicolor* M145 y *S. coelicolor* *sco3264::aac(3)IV* en medio mínimo y condiciones represoras

La degradación de agar puede observarse a nivel macroscópico mediante la formación de halos de degradación. Para observar dicho fenómeno, ambas cepas fueron inoculadas en medio mínimo sólido con 0.5% de glucosa y 2% de agar para determinar si el aumento en la expresión del gen *dagA* tenía un efecto fenotípico. Sin embargo, en este ensayo el halo formado por ambas cepas fue del mismo tamaño lo cual sugiere la existencia de una regulación post-transcripcional sobre *dagA*.

DISCUSIÓN

En general, las bacterias son capaces de adaptarse a diversos tipos de hábitats debido a los mecanismos de regulación que poseen. Uno de los mecanismos de regulación más complejos e importantes es la RCC, que en el caso de las bacterias del género *Streptomyces* tiene un impacto sobre la diferenciación morfológica y la producción de metabolitos secundarios, entre otros procesos [Romero *et al.*, 2017; Romero *et al.*, 20016b].

Hasta el momento se sabe que una parte de la RCC en el género *Streptomyces* es dependiente de la ATP-Glk. El mecanismo mediante el cual la enzima ejerce su regulación aun es una incógnita, pero se ha propuesto que participa en conjunto con reguladores transcripcionales quienes son los efectores en la regulación de genes [Gubbens *et al.*, 2012; Romero *et al.*, 20016b].

Romero y colaboradores (2016) identificaron nueve reguladores transcripcionales dependientes de la enzima ATP-Glk. Estudiar estos reguladores ayudará a construir el paradigma de la RCC dependiente de ATP-Glk [Romero *et al.*, 20016b].

Uno de los enfoques para el estudio de los reguladores transcripcionales involucra la búsqueda *in silico* de secuencias consenso y genes blanco [Studholme *et al.*, 2004]. En nuestro caso, se hizo la predicción de las secuencias consenso y genes blanco de los nueve reguladores transcripcionales dependientes de ATP-Glk. El análisis bioinformático se validó con la comparación de nuestros resultados del análisis del represor de arginina, ArgR, con lo reportado en la literatura [Pérez-Redondo *et al.*, 2012]. En ambos análisis se observó que ArgR tiene por genes blanco a *sco1576*, *sco1578*, *sco1579* (parte del clúster *argCJBDR*), *sco5676* (*gabT*), *sco5776* (*gluB*) y *sco5976* (*arcB*).

Nuestro análisis bioinformático se limitó a buscar genes blanco dentro del conjunto de genes identificados como dependientes de ATP-Glk, por lo que tendría que hacerse un análisis más profundo para cada regulador buscando genes blanco en todo el genoma de *S. coelicolor* M145.

No obstante, con la estrategia que se siguió se trataba de encontrar una relación entre los reguladores transcripcionales con la RCC dependiente de ATP-Glk, por lo que hacer la búsqueda de genes blanco dentro del conjunto de genes dependientes de ATP-Glk permitió dar esa orientación.

Como resultado del análisis bioinformático se decidió estudiar a SCO3264, una proteína de la familia GntR putativo, ya que poseía un alto número de genes blanco relacionados con el metabolismo del carbono. Esta familia de reguladores transcripcionales globales se caracteriza por tener un dominio conservado de unión a DNA en el N-terminal, y un dominio de unión a ligando y/o de oligomerización de la proteína en el C-terminal [Hoskisson y Rigali, 2009].

Los reguladores de la familia GntR son los más abundantes entre las bacterias [Hoskisson y Rigali, 2009]. Regulan diversos procesos biológicos incluyendo diferenciación morfológica, producción de antibióticos, resistencia a antibióticos, así como transferencia de plásmidos y virulencia [Yu *et al.*, 2016].

El cromosoma de *S. coelicolor* presenta 54 reguladores de la familia GntR [Tsyplik *et al.*, 2016]. De los cuales dos son dependientes de la ATP-Glk (SCO3264 y SCO3986), y de estos, la expresión de SCO3264 no es modificada por la concentración de glucosa [Romero *et al.*, 20016b].

De acuerdo con un análisis de los reguladores de la familia GntR elaborado por Tsyplik y colaboradores (2016), SCO3264 y SCO3986 pertenecen a la subfamilia HutC y están filogenéticamente relacionados. El alineamiento

en BLASTp de SCO3264 con las demás proteínas GntR da como resultado que SCO3986 obtiene el mayor bit-score y ambas secuencias de aminoácidos presenta un 67% de identidad. No obstante, a diferencia de SCO3986, SCO3264 se encuentra en un elemento integrativo y conjugativo (EIC) de 14.3 kb dentro del cromosoma de *S. coelicolor* denominado *Sco3250* [te Poele *et al.*, 2008].

Los EIC se caracterizan por transferir factores de virulencia o genes de resistencia a antibióticos. Los EIC en los actinomicetos están integrados por módulos de escisión/integración, proteínas que participan en su transferencia por conjugación, así como proteínas de replicación y regulación. Tales proteínas permiten a los EIC replicarse autónomamente y transferirse a otros microorganismos [te Poele *et al.*, 2008]. La mayoría de las proteínas reguladoras que se encuentran en los EIC, encargadas de mantener el EIC integrado, pertenecen a la familia GntR [te Poele *et al.*, 2008; Sezonov *et al.*, 2000]. Un ejemplo es el regulador KorSA del EIC pSAM2 de *Streptomyces ambofaciens* que, además de autoreprimirse, reprime a *pra* que funciona como activador del operón *rep*, *xis*, *int* encargado de la replicación y transferencia del EIC. No obstante, se estima que KorSA puede tener un papel global en la regulación debido a que la transformante de *Streptomyces lividans* con pSAM2 inactivado en el gen *korSA* mostró un fenotipo Kil atenuado, es decir, las transformantes no dieron progenie [Sezonov *et al.*, 2000].

El primer EIC descrito en *S. coelicolor*, SLP1, contiene una proteína de choque térmico, varios transportadores, la endonucleasa SCO4631 (que reconoce DNA metilado), dos proteínas relacionadas con esporulación, proteínas de unión a ATP, varias proteínas hipotéticas y un regulador de la familia GntR (SCO4628) [Base de datos ICEberg, Wozniak *et al.*, 2010] que presenta un 30.7% de identidad con la secuencia de aminoácidos de KorSA de *S. ambofaciens*. El EIC *Sco3250* de *S. coelicolor* se compone de

los genes *sco3250* a *sco3270*, entre los que se encuentran 3 reguladores del tipo GntR: *sco3259*, *sco3264* y *sco3269*; que presentan el 98.5%, 29.6% y 29.7% de identidad en su alineamiento con la secuencia de aminoácidos de KorSA de *S. ambofaciens*, respectivamente. Por lo que es probable que la proteína SCO3259 sea la principal reguladora de las funciones del EIC en *S. coelicolor*, mientras que SCO3264 y SCO3269 tengan un papel secundario. La predicción de genes blanco que se realizó para SCO3264 indican que su regulación podría ser a nivel global, con efecto en el metabolismo del carbono, y no solo limitada a la regulación de los genes del EIC. Hasta el momento no existe un reporte que describa que un regulador encontrado en un EIC participe en la regulación del metabolismo del carbono.

Nuestros resultados indican que SCO3264 reprime putativamente la ATP-Glk, lo cual se reflejó en la mayor actividad de la enzima y, por consiguiente, en el consumo de glucosa en la mutante *sco3264::aac(3)IV*. Esta podría ser la razón por la que la cepa mutante desarrollara esporas en menor tiempo y produjera mayor cantidad actinorrodina y undecilprodigiosina, al tener disponibles una mayor cantidad de catabolitos necesarios para estos procesos.

Comparando la cantidad máxima de biomasa producida por ambas cepas, la cepa *S. coelicolor* M145 produce casi 700 mg más en comparación con la mutante *sco3264::aac(3)IV*. Se sabe que una cepa de *S. coelicolor* que no produce actinorrodina, undecilprodigiosina y el antibiótico dependiente de calcio (*S. coelicolor* M1146) produce 1 gramo más de biomasa comparado con *S. coelicolor* M145. En la mutante *S. coelicolor* M1146 el flujo de carbono se direcciona a la vía de las pentosas fosfato para la formación de NADPH necesario para la producción de biomasa. Además, los autores sugieren que hay una competencia por acetyl-CoA entre la biosíntesis de actinorrodina y ácidos grasos [Coze *et al.*, 2013]. En cuanto

a nuestros resultados, es probable que la diferencia de biomasa entre las cepas M145 y *sco3264::aac(3)IV* sea debido a que en la mutante el flujo de carbono se direcciona a la formación actinorrodina y undecilprodigiosina, ambos derivados del metabolismo de acetil-CoA y malonil-CoA [Craney *et al.*, 2013], en lugar de utilizarse para la formación de biomasa. Y a pesar de que la diferencia en la producción de biomasa es mínima, es suficiente para encontrar diferencias significativas en la producción de antibióticos entre ambas cepas.

No obstante que el análisis bioinformático predice que el gen que codifica a la ATP-Glk, *sco2126*, es un gen blanco de SCO3264, se desconoce si la represión observada de SCO3264 sobre este gen (*sco2126*) es de manera directa. A nivel transcripcional, SCO3264 también actúa como represor de *dagA*. Este gen (*dagA*) se ha reportado que es inducido por agar y reprimido por glucosa [Servín *et al.*, 1994]. Sin embargo, no es dependiente de ATP-Glk ya que su transcrito no se modificó en una mutante de *S. coelicolor* Δ *glkA* (complementada con la glucosa cinasa de *Z. mobilis*) en condiciones de cultivo represoras [Romero *et al.*, 2016b].

Al tener una elevada cantidad de transcrito de *dagA*, en los ensayos de degradación del agar se esperaba observar mayor degradación en la cepa mutante *sco3264::aac(3)IV* en comparación con la cepa M145. Sin embargo, no se observó dicha diferencia. Posiblemente esto sea consecuencia de que *dagA* está sujeta a regulación post-transcripcional por el sRNA *scr5239* que elimina el exceso de transcrito [Vockenhuber y Suess, 2012].

Dado los efectos observados en la formación temprana de esporas en la cepa mutante, así como en el aumento en la producción de actinorrodina y undecilprodigiosina, también existe la posibilidad de que SCO3264 regule de manera directa la diferenciación morfológica y la producción de

metabolitos secundarios al actuar directamente sobre la expresión de genes involucrados en estos procesos biológicos, aunque se requiere hacer un análisis experimental más exhaustivo para corroborar esta hipótesis. Además, debido a que el aumento en la producción de antibióticos solo fue de 1.4 veces más de undecilprodigiosina y 1.7 veces más de actinorrodina en la cepa mutante con respecto a la producción de los antibióticos en la cepa silvestre, es probable que los ocho reguladores transcripcionales restantes dependientes de ATP-Glk estén contribuyendo en su regulación y, en general, en la RCC.

A nivel transcripcional se observó que SCO3264 activa al GntR putativo SCO3986 por lo que sería interesante estudiar la relación entre ambos reguladores. En un estudio en el que se hicieron ensayos ChIP-on-chip para encontrar los genes blanco del regulador DasR, perteneciente a la familia GntR, se encontró que los clústeres SCO3982-SCO3988 y SCO3263-SCO3268, mismos donde se encuentran SCO3986 y SCO3264, respectivamente, son reprimidos por DasR [Świątek-Połatyńska *et al.*, 2015]. Este resultado, en conjunto con nuestras observaciones de la represión de SCO3264 sobre SCO3986, sugieren que hay una red de regulación entre familias de reguladores, por lo que es probable que SCO3264 esté involucrado en la regulación de N-acetilglucosamina, como lo hace DasR [Rigali *et al.*, 2006; Świątek-Połatyńska *et al.*, 2015].

No se sabe la manera en la que SCO3264 regula los genes evaluados, puede ser de manera directa al unirse a sus promotores, o de manera indirecta al regular genes que a su vez regulen a los genes evaluados. Para evaluarlo, se realizaron ensayos de cambio de movilidad electroforética (EMSA, por sus siglas en inglés), pero hasta el momento no se han encontrado las condiciones para determinar que SCO3264 se une a los promotores de los genes evaluados.

Adicionalmente, se está trabajando en la complementación de la mutante *sco3264::aac(3)IV* con el gen *sco3264* para observar la reversión del efecto de la mutación.

CONCLUSIONES

De acuerdo con el análisis bioinformático en el que se predijo la secuencia consenso y genes blanco de los genes dependientes de ATP-Glk *sco1576*, *sco3264*, *sco3413*, *sco3986*, *sco4261*, *sco5025*, *sco6288*, *sco7530* y *sco7698*, se determinó que *sco3264* es el regulador con el mayor número de genes blanco predichos que están relacionados con el metabolismo del carbono, con lo que se esperaba una afectación significativa en la RCC.

La eliminación de *sco3264* en *S. coelicolor* tiene un efecto pleiotrópico en condiciones represoras (cultivos con glucosa y agar como segunda fuente de carbono), reflejado en el aumento en la producción de los antibióticos actinorrodina y undecilprodigiosina en la cepa mutante. Del mismo modo, se incrementó el consumo de glucosa y la actividad ATP-Glk como consecuencia de la eliminación de su represión sobre el gen *glkA*. Además, *SCO3264* actúa como activador de *sco3986* y actúa como represor del gen *dagA*, gen encargado de metabolizar al agar y que es susceptible a RCC.

PERSPECTIVAS

- Realizar la complementación de la mutante *sco3264::aac(3)IV* para corroborar que los efectos observados son debido a la eliminación del gen y no a un efecto secundario.
- Encontrar *in vivo* los genes blanco y la secuencia consenso en la que se une SCO3264.
- Determinar el mecanismo molecular de la conexión entre las proteínas SCO3264 y ATP-Glk.

REFERENCIAS

Aravind L, Anantharaman V, Balaji S, Babu MM, Iyer LM (2005). The many faces of the helix-turn-helix domain: transcription regulation and beyond. *FEMS Microbiol Rev.* 29:231-262.

Arhin FF, Shareck E, Kluepfel D, Morosoli R (1994). Effects of disruption of xylanase-encoding genes on the xylanolytic system of *Streptomyces lividans*. *J Bacteriol.* 176:4924-4930.

Angell S, Schwarz E, Bibb MJ (1992). The glucose kinase gene of *Streptomyces coelicolor* A3(2): its nucleotide sequence, transcriptional analysis and role in glucose repression. *Mol Microbiol.* 6:28833-2844.

Angell S, Lewis CG, Buttner MJ, Bibb MJ (1994). Glucose repression in *Streptomyces coelicolor* A3(2): a likely regulatory role for glucose kinase. *Mol Gen Genet.* 244:135-143.

Bailey TL, Elkan C (1994). Fitting a mixture model by expectation maximization to discover motifs in biopolymers. *Proc Int Conf Intell Syst Mol Biol.* 2:28-36.

Bailey TL, Gribskov M (1998). Methods and statistics for combining motif match scores. *J Comput Biol.* 5:211-221

Bentley SD, Chater KF, Cerdeño-Tárraga AM, Challis GL, Thomson NR, James KD, Harris DE, Quail MA, Kieser H, Harper D, Bateman A, Brown S, Chandra G, Chen CW, Collins M, Cronin A, Fraser A, Goble A, Hidalgo J, Hornsby T, Howarth S, Huang CH, Kieser T, Larke L, Murphy L, Oliver K, O'Neil S, Rabbinowitsch E, Rajandream MA, Rutherford K, Rutter S, Seeger K, Saunders D, Sharp S, Squares R, Squares S, Taylor K, Warren T, Wietzorrek A, Woodward J, Barrell BG, Parkhill J, Hopwood DA (2002). Complete genome sequence of the model actinomycete *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Nature.* 417:141-147.

Brawner ME, Mattern SG, Babcock MJ, Westpheling J (1997). The *Streptomyces galP1* promoter has a novel RNA polymerase recognition sequence and is transcribed by a new form of RNA polymerase in vitro. *J Bacteriol* 179:3222-3231.

Chater KF, Biró S, Lee KJ, Palmer T, Schrempf H (2010). The complex extracellular biology of *Streptomyces*. *FEMS Microbiol Rev.* 34:171-198.

Chen Y, Smanski MJ, Shen B (2010). Improvement of secondary metabolite production in *Streptomyces* by manipulating pathway regulation. *Appl Microbiol Biotechnol.* 86:19-25.

Čihák M, Kameník Z, Šmídová K, Bergman N, Benada O, Kofroňová O, Petříčková K, Bobek J (2017). Secondary metabolites produced during the germination of *Streptomyces coelicolor*. *Front Microbiol.* 8:2495.

Coze F, Gilard F, Tcherkez G, Virolle MJ, Guyonvarch A (2013). Carbon-flux distribution within *Streptomyces coelicolor* metabolism: a comparison between the actinorhodin-producing strain M145 and its non-producing derivative M1146. *PLoS One.* 8:e84151.

Craney A, Ahmed S, Nodwell J (2013). Towards a new science of secondary metabolism. *J Antibiot (Tokyo).* 66:387-400.

Demain AL (2014). Importance of microbial natural products and the need to revitalize their discovery. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 41:185-201.

Escalante L, Ramos I, Imriskova I, Langley E, Sánchez E (1999). Glucose repression of anthracycline formation in *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 52:572-578.

Fillenberg SB, Friess MD, Körner S, Böckmann RA, Muller YA (2016). Crystal structures of the global regulator DasR from *Streptomyces coelicolor*: implications for the allosteric regulator of GntR/HutC repressor. *PLoS One.* 11:e0157691.

Flärdh K y Buttner MJ (2009). *Streptomyces* morphogenetics: dissecting differentiation in a filamentous bacterium. *Nat Rev Microbiol.* 7:36-49.

Görke B, Stülke J (2008). Carbon catabolite repression in bacteria: many ways to make the most out of nutrients. *Nat Rev Microbiol.* 6:613-624.

Gosset G, Zhang Z, Nayyar S, Cuevas WA, Saier MH Jr (2004). Transcriptome analysis of Crp-dependent catabolite control of gene expression in *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 186:3516-3524.

Gubbens J, Janus MM, Florea BI, Overkleeft HS, van Wezel GP (2012). Identification of glucose kinase-dependent and -independent pathways for carbon control of primary metabolism, development and antibiotic

production in *Streptomyces coelicolor* by quantitative proteomics. Mol Microbiol. 86:1490-1507.

Gust B, Challis GL, Fowler K, Kieser T, Chater KF (2003). PCR-targeted *Streptomyces* gene replacement identifies a protein domain needed for biosynthesis of the sesquiterpene soil odor geosmin. PNAS. 100:1541-1546.

Hindle Z, Smith CP (1994). Substrate induction and catabolite repression of the *Streptomyces coelicolor* glycerol operon are mediated through the GylR protein. Mol Microbiol. 12:737-745.

Hodgson DA (1982). Glucose repression of carbon source uptake and metabolism in *Streptomyces coelicolor* A3(2) and its perturbation in mutants resistant to 2-deoxyglucose. J Gen Microbiol. 128:2417-2430.

Hopwood DA, Kieser T, Bibb M, Buttner M, Chater K (2000). Practical *Streptomyces* genetics. John Innes Foundation. 663 páginas.

Hoskisson PA, Rigali S (2009). Variation in form and function: The helix-turn-helix regulators of the GntR superfamily. Adv Appl Microbiol. 69:1-22.

Huang J, Shi J, Molle V, Sohlberg B, Weaver D, Bibb MJ, Karoonuthaisiri N, Lih CJ, Kao CM, Buttner MJ, Cohen SN (2005). Cross-regulation among disparate antibiotic biosynthetic pathways of *Streptomyces coelicolor*. Mol Microbiol. 58:1276-1287.

Hwang KS, Kim HU, Charusanti P, Palsson BØ, Lee SY (2014). Systems biology and biotechnology of *Streptomyces* species for the production of secondary metabolites. Biotechnol Adv. 32:255-268.

Jain D (2015). Allosteric control of transcription regulators: a structural overview. IUBMB Life. 67:556-563.

Kayali HA, Tarhan L, Sazak A, Sahin N (2011). Carbohydrate metabolite pathways and antibiotic production variations of a novel *Streptomyces* sp. M3004 depending on the concentrations of carbon sources. Appl Biochem Biotechnol. 165:369-381.

Kazanov MD, Li X, Gelfand MS, Osterman AL, Rodionov DA (2013). Functional diversification of ROK-family transcriptional regulators of sugar catabolism in the *Thermotogae phylum*. *Nucleic Acids Res.* 41:790-803.

Kirby R y Chen CW (2011). Genome Architecture. En: Dyson P (ed). *Streptomyces*. Molecular Biology and Biotechnology. Caister Academic Press. pp 5-26.

Kremling A, Geiselmann J, Ropers D, de Jong H (2015). Understanding carbon catabolite repression in *Escherichia coli* using quantitative models. *Trends Microbiol.* 23:99-109.

Kwakman JH, Postma PW (1994). Glucose kinase has a regulatory role in carbon catabolite repression in *Streptomyces coelicolor*. *J Bacteriol.* 176:2694-2698.

Liu G, Chater KF, Chandra G, Niu G, Tan H (2013). Molecular regulation of antibiotic biosynthesis in *Streptomyces*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 77:112-143.

Martín JF, Santos-Beneit F, Sola-Landa A, Liras P (2016). Cross-talk of global regulators in *Streptomyces*. En: Bruijn FJ (ed). Stress and environmental regulation of gene expression and adaptation in Bacteria. Wiley-Blackwell. pp 257-267.

Marushima K, Ohnishi Y, Horinouchi S (2009). CebR as a master regulator for cellulose/cellooligosaccharide catabolism affects morphological development in *Streptomyces griseus*. *J Bacteriol.* 191:5930-5940.

McCormick JR, Flärdh K (2012). Signals and regulators that govern *Streptomyces* development. *FEMS Microbiol Rev.* 36:206-231.

Medema MH, Blin K, Cimermancic P, de Jager V, Zakrzewski P, Fischbach MA, Weber T, Takano E, Breitling R (2011). antiSMASH: Rapid identification, annotation and analysis of secondary metabolite biosynthesis gene clusters in bacterial and fungal genome sequences. *Nucleic Acids Res.* 39:W339-W346.

Mellouli L, Karray-Rebai I, Bejar S (2002) Construction of α -amylase-producing strains not subject to carbon catabolite repression. *FEMS Microbiol Lett.* 206:157-162.

Nothaft H, Dresel D, Willimek A, Mahr K, Niederweis M, Titgemeyer F (2003). The Phosphotransferase system of *Streptomyces coelicolor* is biased for N-acetylglucosamine metabolism. *J Bacteriol.* 185:7019-7023.

Pérez-Pons JA, Rebordosa X, Querol E (1995). Properties of a novel glucose-enhanced beta-glucosidase purified from *Streptomyces* sp. (ATCC11238). *Biochim Biophys Acta.* 1251:145-153.

Pérez-Redondo R, Rodríguez-García A, Botas A, Santamarta I, Martín JF, Liras P (2012). ArgR of *Streptomyces coelicolor* is a versatile regulator. *PLoS One.* 7:e32697.

Pope MK, Green BD, Westpheling J (1996). The bld mutants of *Streptomyces coelicolor* are defective in the regulation of carbon utilization, morphogenesis and cell-cell signalling. *Mol Microbiol.* 19:747-756.

Rigali S, Nothaft H, Noens EE, Schlicht M, Colson S, Müller M, Joris B, Koerten HK, Hopwood DA, Titgemeyer F, van Wezel GP (2006). The sugar phosphotransferase system of *Streptomyces coelicolor* is regulated by the GntR-family regulator DasR and links N-acetylglucosamine metabolism to the control of development. *Mol Microbiol.* 61:1237-1351.

Romero-Rodríguez A, Robledo-Casados I, Sánchez S (2015). An overview on transcriptional regulators in *Streptomyces*. *Biochim Biophys Acta.* 1849:1017-1039.

Romero-Rodríguez A, Ruiz-Villafán B, Tierrafría VH, Rodríguez-Sanoja R, Sánchez S (2016a). Carbon catabolite regulation of secondary metabolite formation and morphological differentiation in *Streptomyces coelicolor*. *Appl Biochem Biotechnol.* 180:1152-1166.

Romero-Rodríguez A, Rocha D, Ruiz-Villafán B, Tierrafría V, Rodríguez-Sanoja R, Segura-González D, Sánchez S (2016b). Transcriptomic analysis of a classical model of carbon catabolite regulation in *Streptomyces coelicolor*. *BMC Microbiol.* 16:77.

Romero-Rodríguez A, Rocha D, Ruiz-Villafán B, Guzmán-Trampe S, Maldonado-Carmona N, Vázquez-Hernández M, Zelarayán A, Rodríguez-Sanoja R, Sánchez S (2017). Carbon catabolite regulation in *Streptomyces*: new insights and lessons learned. *World J Microbiol Biotechnol.* 33:162-173.

Ruiz-Villafán B, Rodríguez-Sanoja R, Aguilar-Osorio G, Gosset G, Sánchez S (2014). Glucose kinases from *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 98:6061-6071.

Saito A, Ishizaka M, Francisco PB, Fujii T, Miyashita K (2000). Transcriptional co-regulation of five chitinase genes scattered on the *Streptomyces coelicolor* A3(2) chromosome. *Microbiology*. 146:2937-2946.

Sánchez S, Chávez A, Forero A, García-Huante Y, Romero A, Sánchez M, Rocha D, Sánchez B, Avalos M, Guzmán-Trampe S, Rodríguez-Sanoja R, Langley E, Ruiz B (2010). Carbon source regulation of antibiotic production. *J Antibiot (Tokyo)*. 63:442-459.

Schlösser A, Aldekamp T, Schrempf H (2000). Binding characteristics of CebR, the regulator of the ceb operon required for cellobiose/cellotriose uptake in *Streptomyces reticuli*. *FEMS Microbiol Lett*. 190:127-132.

Servin-González L, Jensen MR, White J, Bibb M (1994). Transcriptional regulation of the four promoters of the agarase gene (*dagA*) of *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Microbiology*. 140:2555-2565.

Sezonov G, Possoz C, Friedmann A, Pernodet JL, Guérineau M (2000). KorSA from the *Streptomyces* integrative element pSAM is a central transcriptional repressor: target genes and binding sites. *J Bacteriol*. 182:1243-1250.

Singh KD, Schmalisch MH, Stülke J, Görke B (2008). Carbon catabolite repression in *Bacillus subtilis*: quantitative analysis of repression exerted by different carbon sources. *J Bacteriol*. 190:7275-7284.

Studholme DJ, Bentley SD, Kormanec J (2004). Bioinformatic identification of novel regulatory DNA sequence motifs in *Streptomyces coelicolor*. *BMC Microbiol*. 4:14

Świątek MA, Gubbens J, Bucca G, Song E, Yang YH, Laing E, Kim BG, Smith CP, van Wezel GP (2013). The ROK family regulator Rok7B7 pleiotropically affects xylose utilization, carbon catabolite repression, and antibiotic production in *Streptomyces coelicolor*. *J Bacteriol*. 195:1236-1248.

Świątek-Połatyńska MA, Bucca G, Laing E, Gubbens J, Titgemeyer F, Smith CP, Rigali S, van Wezel GP (2015). Genome-wide analysis of in vivo binding of the master regulator DasR in *Streptomyces coelicolor* identifies novel non-canonical targets. PLoS One. 10:e0122479.

te Poele EM, Bolhuis H, Dijkhuizen L (2008). Actinomycete integrative and conjugative elements. Antonie van Leeuwenhoek. 94:127-143.

Tsyplik O, Yushchuk O, Zaburannyi N, Flärdh K, Walker S, Fedorenko V, Ostash B (2016). Transcriptional regulators of GntR family in *Streptomyces coelicolor* A3(2): analysis *in silico* and *in vivo* of YtrA subfamily. Folia Microbiol. 61:209-220.

van Keulen G, Dyson PJ (2014). Chapter six – Production of specialized metabolites by *Streptomyces coelicolor* A3(2). Adv Appl Microbiol. 89:217-266.

van Wezel GP, While J, Young P, Postma PW, Bibb MJ (1997). Substrate induction and glucose repression of maltose utilization by *Streptomyces coelicolor* A3(2) is controlled by malR a member of the lacI-galR family of regulatory genes. Mol Microbiol. 23:537-549.

van Wezel GP, König M, Mahr K, Nothaft H, Thomae AW, Bibb M, Titgemeyer F (2007). A new piece of an old jigsaw: glucose kinase is activated posttranslationally in a glucose transport dependent manner in *Streptomyces coelicolor* A3(2). J Mol Microbiol Biotechnol 12:67-74.

Vockenhuber MP, Suess B (2012). *Streptomyces coelicolor* sRNA scr5239 inhibits agarose expression by direct base pairing to the *dagA* coding region. Microbiol. 158:424-435.

Wozniak RA, Waldor MK (2010). Integrative and conjugative elements: Mosaic mobile genetic elements enabling dynamic lateral gene flow. Nat Rev Microbiol. 8:552-563.

Yu L, Gao W, Li S, Pan Y, Liu G (2016). GntR family regulator SCO6256 is involved in antibiotic production and conditionally regulates the transcription of *myo*-inositol catabolic genes in *Streptomyces coelicolor* A3(2). Microbiol. 162:537-551.

APÉNDICE 1

Medios de cultivo

Medio MS (Hobbs *et al.*, 1989)

Para 1 L de medio de cultivo:

- Agar 20 g
- Manitol 20 g
- Harina de soya 20 g
- Agua del grifo 1 L

Medio NMMP (Hodgson, 1982)

Para 1 L de medio de cultivo:

- $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 2 g
- $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.6 g
- Casaminoácidos 5 g
- Elementos traza 1 mL
- Agua destilada (ajustar volumen de acuerdo al volumen empleado del buffer de fosfatos y la fuente de carbono)

Para los cultivos de 50 mL, añadir:

- Buffer $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ (0.1 M pH 6.8) 7.5 mL
- Glucosa 5% 5 mL
- Agar parcialmente hidrolizado 5 mL

Elementos traza (1 L):

- $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1 g
- $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1 g
- $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 1 g
- CaCl_2 1 g

Medio 2x YT (Hopwood *et al.*, 2000)

Para 1 L de medio de cultivo:

- Difco Bacto™ triptona 16 g
- Difco extracto de levadura 10 g
- NaCl 5 g

Medio Luria-Bertani (Sambrook *et al.*, 2001)

Para 1 L de medio de cultivo:

- Difco Bacto™ triptona 10 g
- Difco extracto de levadura 5 g
- NaCl 5 g

Medio SMMS (Hopwood *et al.*, 2000)

Para 1 L de medio de cultivo:

- Difco Casaminoácidos 2 g
- Buffer TES 5.73 g (concentración final 25 mM)

Para 200 mL de cultivo, añadir:

- $\text{NaH}_2\text{PO}_4 + \text{K}_2\text{HPO}_4$ (50 mM cada uno) 2 mL (final 1 mM)
- MgSO_4 (1 M) 1 mL (final 5 mM)
- Glucosa (50% p/v) 3.6 mL (final 50 mM)
- Elementos traza 0.2 mL
- Agar 3 g

Elementos traza (1 L):

- $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.1 g
- $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.1 g
- $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 0.1 g

- $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0.1 g
- NaCl 0.1 g

APÉNDICE 2

Secuencias utilizadas en el análisis bioinformático para la predicción de secuencias consenso

ArgR (*sco1576*)

> *Streptomyces coelicolor* (*sco*):SC01576 argR, SCL24.12c; arginine repressor; K03402 transcriptional regulator of arginine metabolism (N)

```
CACGGCACCACTTCGGCGGCAACCCGGTCGCCTGCGCCGCCGGACTCGCCGTGCTGGAC
ACCATCGCCGACGAGGGACTGCTCGACAACGTCAAGCGGCAGAGCGAGACGCTGCGCGGC
GGGGTCGAGGCCCTCGGCCACCCGCTCGTCGCCACGTCCGGGGCGCCGGACTGCTCCTG
GGTATCGTGCTCACCGAGCCGCTCGCCGCCAGGTGCAGCAGGCGGCTCAGGACGCCGGA
ATCCTGGTGAACGCGCCCGCACCCGATGTCGTACGGCTGATGCCCGCGCTGAACCTCGGC
GACGACGTGGTGGAGGCGTTCCTCGGGGCGCTGCCCGGCATCCTTGACCAGGCCGCCGAG
ACGGCCACGGGGACGGACGATCCGGAGAATGAGACGACGATGAGCCACGCGCAGGAGCA
CGAGCAGCCGGCAGGGCCCGCCCTGCCGCA
```

> *Streptomyces lividans* (*slv*):SLIV_29845 argR; Arginine repressor; K03402 transcriptional regulator of arginine metabolism (N)

```
CACGGCACCACTTCGGCGGCAACCCGGTCGCCTGCGCCGCCGGACTCGCCGTGCTGGAC
ACCATCGCCGACGAGGGACTGCTCGACAACGTCAAGCGGCAGAGCGAGACGCTGCGCGGC
GGGGTCGAGGCCCTCGGCCACCCGCTCGTCGCCACGTCCGGGGCGCCGGACTGCTCCTG
GGTATCGTGCTCACCGAGCCGCTCGCCGCCAGGTGCAGCAGGCGGCTCAGGACGCCGGA
ATCCTGGTGAACGCGCCCGCACCCGATGTCGTACGGCTGATGCCCGCGCTGAACCTCGGC
GACGACGTGGTGGAGGCGTTCCTCGGGGCGCTGCCCGGCATCCTTGACCAGGCCGCCGAG
ACGGCCACGGGGACGGACGATCCGGAGAATGAGACGACGATGAGCCACGCGCAGGAGCA
CGAGCAGCCGGCAGGGCCCGCCCTGCCGCA
```

> *Streptomyces collinus* (*sci*):B446_08165 arginine repressor; K03402 transcriptional regulator of arginine metabolism (N)

```
CAGCACGGGACGACCTTCGGCGGCAACCCGGTCGCCTGCGCCGCCGGGCTCGCCGTCTC
GACACCATCGCGGACGAGGGCCTGCTCGACAACGTCAAGCGGCAGAGCGAGGCGCTGCGC
GACGGAATCGAGGCCCTGGACCACCCGGTGATCGATTATGTCCGGGGCGCGGGTCTCCTG
```

CTGGGTATCGTGCTCACCGGGCCGCACGCAGCACAGGTGCAGCAGGCGGCCAGGAGGCC
GGGTTCTTGGTGAACGCGCCCGCTCCCGACGTCTGACGGCTGATGCCGCCGCTGAACCTG
CGCGACGACGAGACAGGCGCCTTCTGCGGGCGCTGCCCGGCATCCTCGACGCAGCGAGC
CCGGTGGGCGGGGACGGACGATCCGGAGAATGAGACGACGATGAGCCAGGCGCAGGACCA
CGAGCAGGCGGGCGGGCAACGGCCCGGCCGT

>*Streptomyces scabiei* (scb):SCAB_74241 argR; arginine repressor; K03402
transcriptional regulator of arginine metabolism (N)

ACCACCTTCGGCGGCAACCCGGTGCCTGCGCCGCCGGACTCGCCGTCCTGGAGACCATC
CGGGCGGAGGGGCTGCTGGAGAACGTCAAGCGGCAGGGCGAGAAGCTGCGCGAGGGGATC
GAGTCGCTCGGGGACCCGATGATCGACCACGTCCGTGGCGCGGGCCTGCTGCTGGGTATC
GTGCTCACCGAGCCGCTCGCGCCACTGGCGCAACAGGCCGCACAGGACGCCGTTTCTG
GTGAACGCGCCCGCACCCGATGTCGTGAGGCTGATGCCCGCGCTCAATGTCGCGGACGCG
GAGGTGGACGCCCTCCTCCGGGCACTGCCCGGCATCCTCGACGCGGCACGGGCGGCTCAT
GAAGCCAGCGGGACGGACGAGCCGGAGAATGAGACGACGATGAGCCAGGCGCAGGAGCA
CGACCAGGCGGGGCCCGCTGCCGACAGAC

>*Streptomyces avermitilis* (sma):SAV_6767 argR; arginine repressor; K03402
transcriptional regulator of arginine metabolism (N)

CCGGGCCACCACGGCACCCACCTTCGGCGGCAACCCGATCGCCTGCGCGGCCGGACTCGCC
GTCCTCGAGACCATCCAGGCCGAGGGCCTGCTGGAGAACGTGAAGTCCGCGAGCGAGAAG
CTGCGGACGGAATCGAGTCGCTGGGCCACCCGTTGATCGCCCACGTCCGGGGCTCGGGC
CTCCTCCTGGGTATCGTGCTCACCGAGCCGCTCGCGCCCCAGGCGCAGCAGGCGGCTCAG
GACGCCGTTTCTTGGTGAACGCGCCCGCCCCGATGTCGTACGGCTGATGCCGCCGCTG
AACCTCGGCGACGACGAGGTGGACGCTTTCCTCCGGGCGCTTCCCGGCGTCTCGACGCG
GTCACCAACGGGGACGGACGAGCCAAAGAATGAGACGACGATGAGTCAGGCGCAGGAGAA
CGAGCACGCAGGGCCTGCCGTGCCGACAGAC

>*Streptomyces hygroscopicus subsp. jinggangensis* (sho):SHJGH_2773 arginine
repressor; K03402 transcriptional regulator of arginine metabolism (N)

CAGCACGGGACCACCTTCGGCGGCAACCCGGTGCCTGCGCCGCCGGACTCGCCGTGCTC
GACACCATCGAGGGCGAGGGCCTGCTCGACCACGTCAAGCGGCAGAGCGAGAGGCTGCGG

GACGGCGTCGAGGCCCTGAACCACCCGTTGGTCGATCATGTCCGGGGCGCGGGCCTGCTC
CTGGGTATCGTGCTGACCGGGCCGCGCGCACCCGAGGTGCAGCAGGCGGCCAGGAGGCC
GGGTTCTTGGTGAACGCGCCCCGCCCCGACGTCGTACGGCTCATGCCGCCGCTGAATCTC
CGCGACGACGAGGCGGGTGCCTGCTCCGGGGCGCTGCCCGGCATCCTCGACGCGGGCGAAC
CCCGTCGACGGGGACGGACGATCCGGAGAATGAGACGACGATGAGCGAGGCGCAGGACTA
TGAGGCGGGCAACGGTGCCGGTCCCGCCGT

>*Streptomyces hygrosopicus* subsp. *jinggangensis* 5008 (shy):SHJG_3008
arginine repressor; K03402 transcriptional regulator of arginine
metabolism (N)

CAGCACGGGACCACCTTCGGCGGCAACCCGGTCGCCTGCGCCCGGACTCGCCGTGCTC
GACACCATCGAGGGCGAGGGCCTGCTCGACCACGTCAAGCGGCAGAGCGAGAGGCTGCGG
GACGGCGTCGAGGCCCTGAACCACCCGTTGGTCGATCATGTCCGGGGCGCGGGCCTGCTC
CTGGGTATCGTGCTGACCGGGCCGCGCGCACCCGAGGTGCAGCAGGCGGCCAGGAGGCC
GGGTTCTTGGTGAACGCGCCCCGCCCCGACGTCGTACGGCTCATGCCGCCGCTGAATCTC
CGCGACGACGAGGCGGGTGCCTGCTCCGGGGCGCTGCCCGGCATCCTCGACGCGGGCGAAC
CCCGTCGACGGGGACGGACGATCCGGAGAATGAGACGACGATGAGCGAGGCGCAGGACTA
TGAGGCGGGCAACGGTGCCGGTCCCGCCGT

>*Streptomyces davawensis* strain JCM (sdv):BN159_7006 argR; Arginine
repressor; K03402 transcriptional regulator of arginine metabolism (N)

CCGGGGCAGCACGGGACGACCTTCGGCGGCAACCCCGTCGCGTGCGCTGCCGGACTCGCC
GTGCTGGACACCATCGCGAACGACGGGTTGCTGGAGAACGTCAAGCGGCAGAGCGAGAAG
TTGCGGGACGGAATCGAGTCACTCGGGCATGCGCTGGTCTCGCATGTCCGGGGCGCGGGG
CTGCTGCTGGGTATCGTGCTCACCGAGCCGCTCGCACCCAGGGTGCAGCAGGCGGCTCAG
GACGCCGTTTCTTGGTGAATGCGCCCCGCCCCGATGTCGTACGGCTGATGCCGCCGCTG
AATCTCGGCGACGACGAGGTGGACGCGTTTCTCCGGGGCGCTGCCCGGCGTTTCTCGATGCG
GTCCAAGGGGAGGACGGATGATCCGGGGAATGAGACGACGATGAGTCAGGCGCAGGACCA
CGAGCACGGAGGCGTCCGGCCCCCGCTGCC

>*Streptomyces griseus* subsp. *griseus* (sgr):SGR_5964 arginine repressor;
K03402 transcriptional regulator of arginine metabolism (N)

ACGACGTTCCGGCGGCAACCCGGTCGCCTGCGCCCGGACTCGCCGTCATCGACACCCTC

CGGGCCGACGGTGTGCTCGCCGACGTCAAGCGCCTCGGGGAGAGGATCCGCGACGGCGTC
GAGGCGCTGGGACACCCACTGGTCTCCCACGTCCGCGGCGCGGGCCTGCTGCTGGGTATC
GTGCTCACCGGACCCCTCGCACCGCAGGTGCAGCAGGCGGCCAGGGAGCCGGCCTCCTG
GTGAACGCGCCCCGCCCCGATGTCGTACGGCTCATGCCGCCGCTGATCATCGGTGACGCG
GAGGTGGACGCGTTCCTGGAGATTCTGCCGAGCGCTCTCGACGCGGCACACGGGGACGGA
CGATCCGGAGCATGACCCTCCGGAGAATGAGGCGACGACGATGACCGAGGCGCAGGAACC
CGAGTACGGCGGGCCGTCCGTGCCGACAGAC

>*Streptomyces albidoflavus* strain SM254 (salb):XNR_5269 Arginine repressor; K03402 transcriptional regulator of arginine metabolism (N)

GGGGTAACCCCGTCGCTGCGCCGCGGGGCTCGCCGTCTGTCGACCATCGCCGCCGAC
GGCCTCCTCGACCAGGTGAAGCGGGTCGGCGAGCGGCTGCGCGCCGGAATCGAGGGGCTC
GGCCACCCGCTCGTCGGCCACGTCCGTGGTGCGGGCCTGCTGCTGGGTATCGTGCTCACC
GAGCCGCTCGCACCCACCGTCCAGCAAGCGGCCAGGACGCCGGCCTGCTGGTCAACGCG
CCCCCCCCGACGTCGTACGGCTGATGCCGCCGCTGGTGTTCACCGACGAGGAGGCGGAC
ACCTTCCTGCGGGCCCTGCCCGGCTCCTCGACACCGCGGGGAGACCGCTCGCACGACC
GACCAGGGGAACGATGAGCCGCAGAACGGGACGACGACGATGAGCCAGGCGCACGAGAA
CGAGAGCGCCCAGGCGGTGCCGACAGACCCG

>*Streptomyces fulvissimus* (sfi):SFUL_1091 Arginine repressor; K03402 transcriptional regulator of arginine metabolism (N)

ACGACGTTGCGCGGCAACCCGATCGCCTGCGCCGCCGACTCGCCGTCTGGACACCCTC
GCGGCCGACGGCGCCCTCGACGAGGTCAAGCGGCTCGGCGAGAGGATCCGCGACGGCGTG
GAGGCGCTGGGACACCCGCTGGTCTCCCATGTCCGCGGCAGTGGCCTGCTGCTGGGTATC
GTGCTCACCGGACCCCTCGCACCGCAGGTGCAGCAGGCGGCCAGGGAGCCGGCCTCCTG
GTGAACGCGCCCCGCCCCGATGTCGTACGGCTCATGCCGCCGCTGATCATCGGTGACGCG
GAGGTGGACGCGTTCCTGGAGATCCTGCCGAGCGCTCTCGACGCGGCACACGGGGACGGA
CGATCCGGAGCATGACCCTCCGGAGAATGAGGCGACGACGATGACCGAGGCGCAGGAGAC
CGAGCACGGCGGACCGTCCGTGCCGACAGAC

GntR putativo (sco3264)

>*Streptomyces coelicolor* (sco):SC03264 SCE39.14c; GntR family transcriptional regulator (N)

CCCCGCTCCGTCCCCTACCGCTCGACTGCATGCCGGATCGGCACCCACCACGTCTGCGCC
GACGCCTCCCCAACGCCAGTCCCGGCCGATATCCCGGTGATCTGCGAGGCGTGCGACTGC
CCGTGCCACTCGGGCGTTGGCCTATCCGCGTCCTTGGAGGTGACGCAGTGAGGTCGTATG
CACCTGGCGGCGCGCTGGTCTCCAACGTGAGGTCACCGCGACCACCGTGCAGCGCGGCG
ACATCATCCAACCTCGGCGGCCATGCCTTCCGGGTGAGAGACCTCTTCCAACCTCCCCAGG
GAGCGAAGCAACTGGTCTTCGAGTCGGGCGAGCTGCTGACCTTACATGCGCGTACCCGAC
TCGTGCGCGTGCGAATGCTGAGAAGGCGGTGACTCGCTCCATGCGCTCACGTACCACGA
GATCGCCGACGACCTCCGGCATCAGATCAC

>*Streptomyces pratensis* (sfa):Sfla_3093 GntR family transcriptional regulator; K03710 GntR family transcriptional regulator (N)

CACCCCACGGGCCCAGCTCCCGCCCCGTACCGCTCGATCGCGTGCTGGATCGGCACACAC
CACTCCTGCATCGAGCCCTCCCCGTCTTTGGCGCCGGCCGACGTACCGGTGATCTACGAG
GTGTGTGACTGCCCCTGCCACTCGACCCCCGACTCGTCTGTGCCCCGTGGAGGTGCTGGCG
TGAGGGACCGAGCCCCCGTCCGTGCGCTGGCCTCCCCCGTCCGAGGTCACCGCGGCAACCG
TGCAGCGCGGCGACATCATCCAACCTCGGCGGCCAGGCCTGCCGAGTGAGAGACCTCTTCC
AGCTCCCCCACGGAGCCAAGCAACTGGTCTTCGAGTCAGGCGAACTGCTGGCCATACACA
CGCGTACCCGGCTCATCGCCCTGCGACTGCGGAGAAGGCGGTGACCCACTTCGTGCCCCG
ACGCCATCACGACATCGCCGACGACCTACG

>*Streptomyces sp.* PAMC26508 (strp):F750_3668 GntR-family transcriptional regulator; K03710 GntR family transcriptional regulator (N)

CACCCCACGGGCACAGCTCCCGTCCCGTACCGCTCGATCGCGTGCTGGATCGGCACGCAC
CACTCCTGCATCGAGCCCTCCCCGTCTTTGGCGCCGGCCGACGTACCGGTGATCTACGAG
GTGTGCGACTGCCCCTGCCACTTGACCCCCGACCCGTCTGCGCCCCGTGGAGGTGACGTG
TGAGAGACCGAGCCCCCGTTGGTGCCTGGTTTCGCACGTGAGGTCACCGCGGCAACCG
TGCAGCGCGGCGACATCATTCAACTCGGCGGTCAAGCCTGCCGAGTGAGAGATCTCTTCC
AGCTGCCTCAGGGGGCCAAGCAACTGGTCTTCGAGTCGGGCGAACTGCTGGCCATACACA

CGCGTACCCGGCTCATTGCCCTGCGACTGCTGAGAAGGCGGTGACCGGCTCCGTGCCTTC

TCGTCAACCACGACATCGCCGACGACCTTCG

>*Streptomyces fulvissimus* (sfi):SFUL_3651 Transcriptional regulator, GntR family with UTRA sensor domain; K03710 GntR family transcriptional regulator (N)

CACCCAACGGGGACAGCTTCCGTCCCCTACCGCTCGATCGCCTGCCGGATCGGCACGCAC

CACTCCTGCACCGAGCCGTCCCCGCTGCGGCGACGGACGACGTACCGGTGCCCTACGAG

GAGTGCATCTGCCCGTGCCACTCGACCCCCGACCCGTCTTTCTCCGTGCAGGTGGTGGCA

TGAGGGTCCCAGCCCCGGCGGTGCACTGGTCTTCCGTGAGGTCACTGCGGCCACCG

TGCAGCCCCGGCGACATCATCGAACTCGGCGGTGAGGCTGCCGAGTGAGCGACCTCTCC

AGCTTCCCCAGGGGGCCAAGCAACTCGTCTTCGAGTCGGGCGAGCTGCTGGCCATACAG

CCCGTACCCGGCTCATCGCCCTGCGACTGCTGAGAAGGCGGTGACCGGCCCCGTGCCCCG

ACGCCATCACGACATCGCCAACGACCTACG

>*Methylobacterium* sp. (met):M446_2915 GntR family transcriptional regulator; K02043 GntR family transcriptional regulator, phosphonate transport system regulatory protein (N)

GATCGCCGCGAGGCGGCCTTCCGGCGGTGCGGGCCGAGATGGTAGGCGAAGCCGGTCGC

GCCGTGCGGCAGCCGGACCGCCCGGGTACCCTGACCTCGCCGAGGTTGAAGGGCCG

CCCGTCGCCCCGATCCGACCGCGGCCATCACGAGGCCGGTCTCGACGGGGCGGAGATC

CTCCGCCTCGCCGACCGGGCCGATCCCGTCGAGGGCGGGGAGAGTTCGTCCGCGCTGGC

CTCGCCGAGAGGGCCATGGCGGCCCGCCGCGCCGCGATCTCTGGCGCCTCGCCGCCGTT

GCGTGGTGAAGTGCATCCGGCATCGGTGTCCCGGGTGTCTGATTTGTCTAATCGTATA

GACAAGTGGGGCGCGGGGCAAATGAAGTTTGGATGACGGTATGGGCGACGGCGATGGCAC

CCCGGTGACGGCCCTGAGCCGCGGCGAGGG

>*Acidovorax ebreus* (dia):Dtpsy_2925 GntR family transcriptional regulator; K02043 GntR family transcriptional regulator, phosphonate transport system regulatory protein (N)

CTAGCTCCGCCTGCCGGTGGTTGCGGCCAAGACATAGGCCACGCCACGGGCGCGGTGT

GCGCGCCGTCCATGCGTGAACGCAGTGCGCAACGCGTCACGGTGACCTCACCCAGGTTGA

AGCGCTGCCCCGGTGCCGCCTGCGCGGCCCTGCACCATGTACAAGCCGGTTTCGGGGGGGC

GCAGCCACTCGGTGCGGGCCGGTCTTGGTGGGGCCGCATGGCCTGCTCCAACAGGGGCA
GGGGCGCCCTGGCCAGCAGGGCTATCCATTCGGCGCGGAGCACCCGCTGCGGGCGGGGCC
CATCGCTGTCAAACGCATGAAACATGGGGGTGCTACTTTCTATGTTGTGTAGACAACTTA
TGAGTAGCCTGGAGCTTAGGCACCCCTCGTGTAGCTTTCATGACAAAAAATACCGCCAC
CGCCGACAACACCACTTTGGTCCTGCCCA

>*Acidovorax* sp. KKS102 (ack):C380_02550 GntR family transcriptional
regulator; K02043 GntR family transcriptional regulator, phosphonate
transport system regulatory protein (N)

CCGCGAGTTGCACCTGGCGGTGCGATCGGCCAGCACGTAGGCCACGCCACAGTGGCCT
CGGCAGCGTCCGATGCGTCGGCCACGCGCAGCGCGCAGCGGGTGACGGTGACCTGCCCA
GGTTGAAGCGCTCACCGGTGCCGCCAGCGCGGCCCTGGACCATCATCAAGCCGGTCTCGG
GCGCACGCAGCCAGCGCGGGGGCGCGTGGCATGCTCATGCAAGGCAGATTCGAGCAGCC
CCAGCGGGCGCCCGGGCCAGCAGCGCCATCCACTGCGCGGGCCAGGGGGCGGGCCGGCC
CCGGGTTGTCAAAGGCTTGAACATGGAAGTGGTACCCTGAAAGTTGTATAGACAAATTG
AACAACTGGCGCCAGCTTAAAGAGCGCGCATGTAGGTTTCATGACAGCCAGCACCCTTC
TCTCCCGCCTCCTTTGCAGGCCCAATGC

>*Sphingobium yanoikuyae* strain SHJ (sphm):G432_19560 histidine utilization
repressor; K05836 GntR family transcriptional regulator, histidine
utilization repressor (N)

CGCTTCAGCGGAGGGCCGGCATGCCGGGCACGCTGGCATCCTGCCACAGCGCGATGGTTG
ATGGCTATCTGATCGAGGGCCATGTCCCGGTGCGCGATATCAAGCGCCTGCTGGCAACCC
GTCCCGTAGGCGTCAGAGGCATTGCGGTGGCGGGGATGCCGATCGGCTCGGAGGGCATGG
AAGTGGCAGGCGCCCGCCCAACCCTATGCGGTGGTGTGTTTCGGCAGTTCGGGCCAGA
AGGTCTTCGCGCGGCATTGATCACGCACGCCTCGGCTCTCGCTGGTGATTTCTGTTTGA
ATGACTGGGACTTGCTCGCCCCACCTGTATAGTCATTTGATGCATGCTCCCGCTCGCCC
CCATAGCCGCGCATCCGCTCCCCGGACGAAAGCTGCTTCTGTGGGCGAACCCGCGGTGCA
CGCTGCCGGTGGGAGAAGCAACCTCGCTA

>*Agrobacterium fabrum* strain 1D132 (atu):Atu3799 hutC; GntR family
transcriptional regulator; K05836 GntR family transcriptional regulator,
histidine utilization repressor (N)

GGCGAAGGTGATGGTTTTTCCGGCGCTGCAATAGCCTTCCGCCCTGGCGGCGCCGGCATA
TGCTCCCATAACAAGCGCGGTCTGGCCAGCGCGATTTTCAGTTTTGAATTCAGCATTGC
ATTCCCCTTTTGGTTTTGATGATTGGCAAATTGCTGGCATGCGTTTTGAGGTTTAGCAGGG
CGCTCCGATCAGACGATTGTCGCGGAGGCCGCTCGTCATCGAATCAAGGTGTAATCCGCT
GCTTGCATTGAAGCGGCTTGTGAAAAGTTCACTATACAACCTTAGCGGTATTTCGAGGTGGT
CAGGTATTCTGGAAACGTGCGATCTCCGGCGCATACGGTGGGCGACTTTGGAGAGAATG
ATCTTCGCGCGCGGTTGACTCTGCTCGCCCTTTGCACCTTGCCGGCTTTGTCAGGAAA
GCTCCTGCCACGGCGCTGGGCAGGCGCGGG

>*Glaciicola* sp. (gag):Glaag_3387 GntR family transcriptional regulator;
K05836 GntR family transcriptional regulator, histidine utilization
repressor (N)

TATTTCTGAATACGACTTGCCTTGCTGGCGCATTTCAAACCTCAGAGGCGCGGTTACCTGC
GTAGACCAAATGCGTGTGGCAATCAATTAAGCCTGGTAATAACCACTGCCCTTGGCCATC
GATAACATTAATCCCATCTGCGGATAAATGATTAGCGTCGTCAATTTTTTCGATGCGACC
GGCATTAAATAAACCGACCCATTCTCTTTAATTCCATAAGGTACATTAGCAAAGTTAGA
AGACGCGCTCATCGTCGCTATGTTGACGTTGTTTATACAGAAACCTGCGGTCTTTCTCAT
GTTGCACCTCTCACATTGAATTCTTAGTTATCTTACTTGTATGTACTTGTATATACAAGT
TGTTGGGTTAAATTGCGAAAATCAAAACAGAGAGTCGTTATGCAACCTAGATACATTCA
AATTAATCAGCCATCATCGATAGCATAGA

>*Rhizobium phaseoli* strain R744 (rec):RHECIAT_PA0000081 transcriptional
regulator GntR family; K05836 GntR family transcriptional regulator,
histidine utilization repressor (N)

CAGCGCCAGGCGCTGCGCGCCCGCAATGTCGTGCGCAGCACCCGGCGGTTTCGACGGCGCTT
TGCTGTTCAACCAGGCGCTTGCCGGCGGCGCTGCGGCGTGAAAGCCCCGGCCGGTCTC
GTCGAGGGCCATCACGCCGATCTTGTTCCTCGATATGTCAGCCGTTCTTATCTCGCA
GGCGACCAGGTCCTCGATCACTGGCTGTTTGCCGGCGGCATTTCCGTCGATTGCGTCTGG
GCGCGCGGCCGCAAGCAGGTGGAAGGTGGTCGTCATTTCAAGCGTGACGCCATCGACCCT
CGCTTCCTTGCTGCGATGGGTGAGTTGCTGGCTGCCTGAAAAAGCACTTTTCACGGTGGC
GCATTGATCTAGATCGGGAAACCAAATCGGAACGTGGCGATGAATCAAAGCAGGGATCC
TACCTTGCATCAGCGCATCCTGGGCGACAT

TipA (sco3413)

>*Streptomyces coelicolor* (sco):SC03413 SCE9.20, tipA; transcriptional regulator (N)

GACATCGTCGGCGAACTGGCGATCACCGTGGGGGCCGTGAGCAAGGCGGTGACCGGCTG
GTCGCCGCGGGCTGGTGCCTGCGGGCAGTGAACCCGAGGACCGCCGCTCGTCCGTGCTC
CGCCTGACCTCCGAGGGCGATCGGCGGTTGGCGGCTTGCCGTCCGGTGGTCGAAAGCGCC
CTCGCCTCGCTGACCGAGGTGGTTCTCCCGACGATCTGCATCGCATCGCCTCGGCCTTG
GCCGTCTGCGTGCATCTCGAGGCGGGCTCCACGGCCGCCGGGCTGAGGGAGCCGA
CGGCACGCGGGCGGCTCACGGCGTGGCACGCGGAACGTCCGGGCTTGACCTCACGTACG
TGAGGAGGCAGCGTGGACGGCGTCAGAGAAGGGAGCGGAAGTGAGCTACTCCGTGGGACA
GGTGGCCGGCTTCGCCGGAGTGACGGTGCG

>*Streptomyces lividans* (slv):SLIV_20705 tipA; HTH-type transcriptional activator TipA (N)

GACATCGTCGGCGAACTGGCGATCACCGTGGGGGCCGTGAGCAAGGCGGTGACCGGCTG
GTCGCCGCGGGCTGGTGCCTGCGGGCAGTGAACCCCGAGGACCGCCGCTCGTCCGTGCTC
CGCCTGACCTCCGAGGGCGATCGGCGGTTGGCGGCTTGCCGCCGGTGGTCGAGAGCGCC
CTCGCCTCGCTGACCGAGGTGGTTCTCCCGACGATCTGCATCGCATCGCCTCGGCCTTG
GCCGTCTGCGTGCATCTCGAGGCGGGCTCCACGGCCGCCGGGCTGAGGGAGCCGA
CGGCACGCGGGCGGCTCACGGCGTGGCACGCGGAACGTCCGGGCTTGACCTCACGTACG
TGAGGAGGCAGCGTGGACGGCGTCAGAGAAGGGAGCGGAAGTGAGCTACTCCGTGGGACA
GGTGGCCGGCTTCGCCGGAGTGACGGTGCG

>*Streptomyces rapamycinicus* (src):M271_27070 transcriptional regulator (N)

NNNNNNNCCCACCGCCAGCCAGGTCAGATAGCCCCGCGCCCCGCGAACTTGACCACCGCGAA
CAGCACCGGGCTGGCGTGCAGCAGCGAGGCCACCCCGCCCGACAGCGCCATCAGCAC
GGTGTGCGCCGACAGCACCCCGCCGCCGCCGATAGCCGGTACGCGGGCCGCGACGGGC
CGCGACCGACACCACATACAGCGAATTGGGGCCCCGCGAGCAGGATGATCAGCGCCAGACC
GGCCAGATAGGTCGAAAGATCGGTTATCCCCAGCACGATCGGCAGGATGACAGTGCTCCG
CCGCGCCGCCAGTCGGTTTCGCCATCCGGACTTGACCTCACGCGACGTGAGGGAGCAC
CGTGGAACCCGTACCGAACAGAAAGAGAGCGGATTTCGGTCATGAGCTATTCCGTGGGACA

GGTGGCGGGCTTCGCCGGGGTCACGGTGCG

>*Streptomyces violaceusniger* (svl):Strvi_8910 antibiotic resistance MerR family transcriptional regulator (N)

CAGCATGCCAGCGCCAGCCAGGTCAGATAGCCCCGCGCCCCGGAACCTGACCACCGCGAA
GAGCACCGGGCTGGCGTTCAGCAGCGAGGCCACCCCGCCCGACAGCGCCATCAGCAC
GGCGTCCCCGCACAGCACCCCGCCCGCCCGATAGCCGGTACGGGGGCCGCGGCGGGC
CGCGACCGACACCACATACAGCGAATTGGGGCCCGCAGCAGGATGATCAGCGCCAGACC
GGCCAGATAGGTCGAAAGATCGGTTATCCCCAGCACAAATCGGCAGGATGACAGCCGCCTG
CCGCGCCGCCAGCGGGTTTTGCCATCCGGACTTGACCTCACGCGACGTAAGGGCGCAC
CGTGAACCCGTACCGAACTGAAGGAGAGCGGATCAGGCCATGAGCTACTCCGTGGGACA
GGTCGCGGGCTTCGCCGGCGTCACGGTGCG

>*Streptomyces davawensis* strain JCM (sdv):BN159_4067 tipA3; HTH-type transcriptional activator tipA (N)

CCCGGCATGTCCGGGGACCTTCCACACCACCAGACCGACGGCGACCCCGGTGGCGGTGAG
CATGACCAGCATCCACAGCACCGAGTAGCGGCCGACGCCAGCGCGTCCGGCAGGTTCTG
CCACAGCACGTCCTGGAAGGCCTCGGCCGCTCGCTACCCCGAGGAACAGCAGGCTCGC
TCCCACGCCCACGACCAGGGCGGGGAGGATCAGCGGCAGCAGGGTGCGTGCCGGGGTCGC
CGGTGTCGCCGGGGCGGCGGGCGCCTGCGGCGCGGGGTCTGGGCCACGGAGGACACCCT
AAGCGCGCAAATAGTGCAATGCGGGCATGCCGAATGGGCTTGACCTCACGTGGCGTGAG
GATTCACCGTGGAGTGCGTACCGAGAAGGGAGCGGATGAAGTGAGCTACTCCGTGGGACA
GGTCGCGGGCTTCGCCGGAGTGACGGTGCG

>*Streptomyces hygroscopicus* subsp. *jinggangensis* (sho):SHJGH_5288 MerR-family transcriptional regulator (N)

ACCACCAGCCCGACGGCGATCCCGGTCGCCACGAGCACGGCGAACATCCACGGCACGCTG
AAGCGGCCACACCGAGGGCGTCCGGCAGCGTCCCCACAGCAGGTGCTGGAGTTCCTCC
CCCGCGTGCTACCCCGACGAAGAGGAGACTCGCGGCCACGCCACGAGGACGGCGGGC
AGGATGAACGGCAGCAGAGCCCGTGCCGGGGCGGTGCGAGCGCTCGGGGGCGCCTGCTGC
GTCGTCTCCTGGGCCACGGGCTCACCATAAGCGGGCGAAACGTGCGCAACATCCGGAACA
GCAGCATCGCGACCCACAGCGTCCGGAACGCGCTGTGCGGCTTGACCTCACGCGACGTGA

GGCCGCAGCGTGGAGGCGTACCGACGACAAGGAGCGGAAAAGTGAGCTACTCCGTGGGACA
GGTCGCGGGGTTCCGCCGGCGTCACGGTGCG

>*Streptomyces hygroscopicus* subsp. *jinggangensis* 5008 (shy):SHJG_5525 MerR family transcriptional regulator (N)

ACCACCAGCCCGACGGCGATCCCGGTCGCCACGAGCACGGCGAACATCCACGGCACGCTG
AAGCGGCCCACACCGAGGGCGTCCGGCAGCGTCCCCACAGCAGGTGCTGGAGTTCCTCC
CCCGCCGTGCTCACCCCGACGAAGAGGAGACTCGCGGCCACGCCACGAGGACGGCGGGC
AGGATGAACGGCAGCAGAGCCCGTGCCGGGGCGGTTCGGAGCGCTCGGGGGCGCCTGCTGC
GTCGTCTCCTGGGCCACGGGCTCACCATAAGCGGGCGAAACGTGCGCAACATCCGGAACA
GCAGCATCGCGCACCCACAGCGTCCGGAACCGCTGTCGGCTTGACCTCACGCGACGTGA
GGCCGCAGCGTGGAGGCGTACCGACGACAAGGAGCGGAAAAGTGAGCTACTCCGTGGGACA
GGTCGCGGGGTTCCGCCGGCGTCACGGTGCG

>*Streptomyces avermitilis* (sma):SAV_4657 tipA; MerR family transcriptional regulator (N)

CGAGTCCGAGGGTCCGCCGGTCCGGTCCCGCGTGACCCGGCACCTTCCAGACGATCAGCC
CGACCAGCACACCCGTGCAGGTGAGCATGATGATCATCCAGAGCACCGAGTACCGCCCGA
TGCCAGCGCGTCCGGCAGGTCTGCCACAGGACGTTCTGGAGCTTCCCGGCGAGCGCGC
TCACCCCCACGAACAGGAGACTGGCCCGGACCCCGACGACCAGTGCCGGGAGGATCTGCG
GCAGCAGGACACGCGCGGGGGTCCGCCGAGCGGGTGCCGGGTGCACGGTGTGCTGGGGCA
CGGGGTACCTTAAGCGGGCAAAAACGGACATGACATTTCCGCTTGACCTCACGCGGCGT
GAGGGCGCAGCCTGAAGCGCGTACCGAGAAGGGAGCGGAAAGTGAGCTACTCCGTGGGACA
GGTCGCCGGTTTCCGCCGGGGTTCACGGTGCG

>*Streptomyces albulus* strain CK-15 (salu):DC74_4555 MerR family transcriptional regulator (N)

GCGGGCCCCGGCCGTCGCGCCACAGCGCCAGGCGCCGCGCAGCATCCCGACCGCCAGCCA
CGTCAGATAGCCCGCGCCGACGAACCTTACGATGCCGAACAGCACCGGGCTCGTCTTCAA
CAGCGAGGCCACCCACCCGCCGACAACGTCATCAGCACCGTGTGCCGACAGCACGCC
CGCCGCGGGCCGGTACGCCACGCGCCGGCCGCGCCGGGGCGGCCACCGACACGACGTACAG
CGAGTTCGGCCCCGGCAGCAGGACGATGAGGGCGAGGCCACCAGATACGTGGGCAGATC

CGTTATTCCGAGCATGTGCGGAGGATCTCACCCGCCGATCGGCCCTCACCGGGCTTTC
ACCATCCGGACTTGACCTCACGTGGCGTGAGGAGCCATCGTGACGTGCGTACCGACGAC
CGACGAGGGAGCGGAAGTGAGCTATTCGGT

>*Streptomyces scabiei* (scb):SCAB_39861 tipA; antibiotic resistance
transcriptional activator (N)

GCCTGGATCGGACGGACCCGCAACCCGCGCACGTGCCCCGACGCGCGGGGCGGCTCG
GGTGCCCCGGCGGCGAGCGGCCTGCCGGCCCGCCGACGCCACACCTGGCCCGACCCC
CGTGCCGGGCCGGGCGTCTCGTCGACGGACACACCGTAGGAGGACCGCCGGGCGGCGGGC
CATGGCACGGATGCACAGTCCGCACGCCCCGACTTCGCGTTGTGCACAGGGAGACGCGTG
TGACCGGACGCCAGTGCCTTACCAGCACCCGGCCCTGCGGAACCGCACAGTCCGCCAC
GGTCCGCGCGCTGCCCGGCGGTACGGCACGAAAGGACTTGACCTCACGCGACGTGAG
GACCCAGTCTTGAAGACGTACCGAGAAAGGGAGCGGAAGCATGGGCCACACCGTGGGACA
GGTCGCGGGCTACGCCGGCGTCACGGTGCG

>*Streptomyces cattleya* (sct):SCAT_2661 tipA; HTH-type transcriptional
activator tipA (N)

GGCGTGCTCGTCCAGCCAGACGCCTCCGGCGTCCGGGCCGCGGCAGGTCATCGTCGCGGT
CATCGCGTCCAGCGTGCCCCGCTGGCGGGTGAGGTCGTTGTCGTAGGAGATCCAGCCGGT
TATCCCGCACATGGGCGGTGTCGCTCCTCCGGTCGGCGGCCCGAGGATCGGGGCGCGG
CTCTACCCCGTGGCCGGCCCCGCGCATCCCGGTGCGGGCCGCGTGATCAAACGTACGCCTG
GTTAGTTGCACGTTCCATCTGTTGCCCTCGGGCAACCGAAAAAACCCAGCCACCTCCACGG
CGCCCCCGGCCCGGAACCGGGCTTGACCTCACGTAGCGTGAGGACCCATCGTGGAGC
TCGTCAGCGCCGTGAGCGGCGGGCCGAGGAAGGCAGGACGATGGAGGACTACGCGATCGG
CGAGGTGGCGCGGTACGCCAAGGTGACCGT

GntR putativo (sco3986)

>*Streptomyces coelicolor* (sco):SC03986 SCBAC25E3.23; GntR family transcriptional regulator (N)

ACCGCGGCGGCCCTACCGGTGCGACTGCATGCCGGATCGGCACTCATGGAGCCTGCACG
GAAGCGTCGGCATCTCCTGCGCCGGTTCGACCTGCCGGTGATCTACGAGACGTGCGCCTGC
CCCTGCCACTCCGCGCCGGACCATTCCACGCGACCGGCGGTGAAGCGGTGAGCGGCTGGG
TCCCTGGGGGTGCGTTGGCATCCAACGTGAGATCACGGCGGCCACCGTTCTACGGGGCG
ACATCATCCAAGTCGGCGGTTCGGGCATGCCGGGTGAGCGACCTTTCCAAGTGGCCAGG
GCGCGAAGCAACTCCTGTTTCGACTCGGGGGAAGTGTGACCATAAACGGGCGGACCCGGC
TCGTCGCCGTGCGGATGACGAGAAGGCGGTGACGCAAGTTCATGACGTCTCGCCGCCTCAT
CATCGCTGACGACCTGAGACGCCAGATCAC

>*Desulfatibacillum alkenivorans* (dal):Dalk_4913 GntR family transcriptional regulator; K03710 GntR family transcriptional regulator (N)

CACGCGGCAAAATCAAGCGGGCCTTGCTTGCATACACGCCTTCCAAAGCCCGCCCGCACA
GGCCGTAACCCAGAATAATGTCGTCCCATCCTTCCATCCGGGCGATTTCTTCAGTCA
CCCGCTCGCGCAGCTTGTCCGGTTCAGATGCAGCCCGATATCCAAAATGACCCGCTCCA
TGTCGGGATCGACCATGGGCTCGATAATGTGGGCCAGAGCCCGGCAACTGATTAACCTCA
CGTTTTTTTCTTTTTTCATTCCCCAGCCTTTCCCCCACAAGGCCGCCACCCTATCAAATT
CTTATAGATGTGTATAGAAATAATTGCTTTTATTGTTTTTTTTCAGCATGCTATACACTCT
GCCCCGATGGGGTATTTTTTGAACATGGAGACGAGGCAAATTGGGGAAAGGCAGTTGAAAA
GAAAAGAGGCTCCCTGCCTGTTTACTCGCA

>*Desulfarculus baarsii* (dbr):Deba_1647 GntR family transcriptional regulator; K03710 GntR family transcriptional regulator (N)

GCGCTCGGGCTTCAGATGCAGGGCGATATCCATGACCGTGCACGAAGCCCTTCCCCGGC
CAGGGCCTGCATCACGTGGGCCAGGGCGTTGCAAGTGACAATTTTGGAGCGATCGTCGGT
CAAGTCATTCTCCTGTTGCCGTCCTGCCTATATATTATTATAGTCTTATAGAAGAGCGCC
ACAGAAAAATGAACATGGTTCGATTTTTTTCGCGTATTTTACCAGCCCGGCTTAACGAG
CTGATAACCAAGCAGTTTTTAAAATGGGTGCGTTTTGCGTTATAGTCTGTGACAAGACAGGC
CGTCGGGCCGGCGGCGTTGGGGCCAAGGGCCGTTGACGCGATCCGACGGCGTGCAATAT

ATTTTTAAAACGGCAATCAACTCAGTCACAAGTGGTCGCCATGGTCATGCCCAAAAATGC

AGCCCGGAATAACCAGGCGTATTTACTAAA

>*Variovorax paradoxus* (vap):Vapar_6099 GntR family transcriptional regulator; K02043 GntR family transcriptional regulator, phosphonate transport system regulatory protein (N)

CCGCGAGCTGTGCATGGCGGTGCGAACGGCCGAGCACATAGGCCACGCCACCGCGGGCGC

CCGGCTGCGGGCGGGTGCCGCCAGGCGCAGCGCGCAGCGGTGACCGTCACCTCGCCCA

GGTTGAAGCGCTCGCCGGTGCCGCCGGCGGGCCCTGCACCATCACCAGGCCGGTCTCGG

GCGCACGCAGCCACTGGGGCGGGGTCTCGGCGTGGGGCGCGAGCGCCGGTTCGAGCAGCG

AGACGGGGCGCGCGCCAGCATCGCGAGCCACTGCGCGGGCGCAGCGGGCGGGCCGCGG

GTTCTGTGTCAAAGGCATGAAACATGAGAGTGATACGCTTGAAGTTGTATAGACAAATTC

GGCAACTGACGCGAGCTTAGAGAGCGCGCAAGTAGGTTTAATGACAAGCACGACGACGAC

CCCTGCCTCCGCGCTGGCTCCGCGCTCCTC

>*Amycolatopsis methanolica* (amq):AMETH_1758 transcriptional regulator, GntR family; K03710 GntR family transcriptional regulator (N)

GGCGTCCAGTTGCGGTGGGTTCCGGCCGAGGATCACGTCTGCGGGGCGACCATGTCGTG

GGTGTCCGCGCCGCTGCACGACACGTCGGTGAACGAGCCGACCCGCAAGGCGATCGCCAG

CAGCGACGGGTAGTTCCCGGTCGAGCGGAGGCAGCCGACGGGGTCCAGGCGCTGCAGCGG

GATCAGCGGGCCTGCCGTGTAGGAGTCGCCGAGCGCGACGTAGTGCCGGTAGCGGGGTTC

GGCGGACGCGGTGAGCGTCGAGGGCAGCAACGTGCAGGCGGGCACCAGGAGGACGAACAT

GCTGCGGGCATGGGTAGTTCATAGCTCCGGGCGGGCCGGTGTGCCGCCCATTCGGGT

GGGCTCGCGTTCCTCACCTGTCCGGGGTAATGTACAGGTATGGACAGGACTGAACAGGT

CGGCTTTTCCAAGCGGCACCGCCTGGTCAC

>*Carnobacterium* sp. (crn):CAR_c13690 gmuR1; HTH-type transcriptional regulator GmuR (N)

GACTACACCACCAATTATTAGTGCTTACTTAGCGACAGCAGGTAGTTTAGGAGCAGTTGC

GACTCAATTAATTTGTATAGTCGTGTCTACATTAATTTACTTGCCATTTGTTAAAATTC

TAATAGCCGTCAACTCGTTGAAGAACCAGGTCGTAAGAAAGTAAAAGAATTAGATGA

AGTTACTATAAATAATTAATAGTTTAATAAATTTAAAGTATTAATTGTACGCTGAAGTAA

AATGATATGAGAACCTATTGAGCTTGAGAGTCCCATGATTTTACGAAAGGGGCATCTCAA

GTTCTTTCTATTTGAGTTAATGGATGGTTTTGAGGATATGATATACTAAGGAAAATAGAG
GGAATAACATAAATTATATAAGATGAAGTGAGTGAGAACAATGGCGAAATACAAAAATGT
TGCAGATGAATTACGAAAACAAATTAACA

>*Rhodococcus opacus* (rop):ROP_47420 GntR family transcriptional regulator;
K05836 GntR family transcriptional regulator, histidine utilization
repressor (N)

GTGCACCTTCTCGTCGGCGTCTCGCAGCTCGGCAGGGGCACCCGGTGGAACGCGCTGGCC
CGGCTGTGCTTGGTGACGAGTTGTACGACACGATCCGGGCGCTGTGCCTCGACGTGATC
GCGGGCAGCGAAATCGCGGACACGGCGGAACAGAAGATCGGGGAGTGGGAGGACCGCAAC
GCGGCCCGGCTGGCGCGGGCCCGTCACACCCTCGACGCCGTCACGGAATCTGGTGAGCAC
GACCTGGCCGCCCTCTCCGTCGCGACCAGGCAACTCCGCAGCATGGTGAGGTGACGCCGG
GCGCACCGCGGATTGCGGCTTACCCGTGCAGTCGGCCGATAGACTGCAGACGGCCGACT
GCACGGGAAGTTCGTGGTGCCGAGAGGAATGGGTGTGAGTGGTAGAGATCGCAGTAGT
CGACGCGGAGCTTGCTGCGTTGTACAACGG

>*Acidithiobacillus ferrooxidans* ATCC 23270 (afe):Lferr_1934 GntR family
transcriptional regulator; K02043 GntR family transcriptional regulator,
phosphonate transport system regulatory protein (N)

GCGAACTGTTGGTCAGCGTGCCCACTTTTGAGAGGCTGAAAGCCGAGGGCAGTTTGGCGT
TTGACTGGACGGCCACGGTCTGATGTATGGACTTCCACGGGAAGAACTCTTGCCCCATG
GCATGGTGCAGGTCATCATAGCGAATGTATCGCGTACCGTTATCCCGGCTATCTGTGCTC
AATACCCTGGTTATGTGGTGTTCAATTAACGCTTCGGATAGTCACATCCGGGCACGTCTGC
AGTTGCGAGATCGGGAGAAGTCAAACGATATCGAGAAGCGGCTGTCGCGAAAAGTTTTAT
TACCAGAGGAAGTACCGATGACCACCATACAGAACGATGGCACCCCTGGCGGAGGCCGCCG
CTCAGTTTCGGACGACCATTCTTCGCTTTACCACGAAAGCATGACCGATATCACCAAAGT
ACCTTACGCACCCGGCATCACTGTCTGGAA

>*Acidithiobacillus ferrooxidans* ATCC 53993 (afr):AFE_2287 GntR family
transcriptional regulator; K02043 GntR family transcriptional regulator,
phosphonate transport system regulatory protein (N)

GCGAACTGTTGGTCAGCGTGCCCACTTTTGAGAGGCTGAAAGCCGAGGGCAGTTTGGCGT
TTGACTGGACGGCCACGGTCTGATGTATGGACTTCCACGGGAAGAACTCTTGCCCCATG

GCATGGTGCAGGTCATCATAGCGAATGTATCGCGTACCGTTATCCCGGCTATCTGTGCTC
AATACCCTGGTTATGTGGTGTTCATTAACGCTTCGGATAGTCACATCCGGGCACGTCTGC
AGTTGCGAGATCGGGAGAAGTCAAACGATATCGAGAAGCGGCTGTCGCGAAAAGTTTTAT
TACCAGAGGAAGTACCGATGACCACCATACAGAACGATGGCACCCCTGGCGGAGGCCGCCG
CTCAGTTTCGGACGACCATTCTTCGCTTTACCACGAAAAGCATGACCGATATCACCAAAGT
ACCTTACGCACCCGGCATCACTGTCTGGAA

>*Mobiluncus curtisii* ATCC 43063 (mcu):HMPREF0573_10592 GntR family
transcriptional regulator; K03710 GntR family transcriptional regulator
(N)

CTCAAACATTCGTAACGACCTAACTATTGTCACGGGGGATACTCGTACGGTGGGTTCTCA
CTGGAATCCGACCCATGACGGTGGCAAATAAGCCATGAACATTTGCTGAGAGTCTAACC
CTATATTTTAGAAAATACTGGGGTTGACCGGATGCTGTGTTTCTATCTCAAGTACAACCAT
ATTAGACCCGAAACAAACCGGTAATGGAGATACCTTAGAACTATCAGCGGGGATTTGAGA
GCAGAGTTGTTACAAAAGTTTGACACTGTGAATTGTGTGTAAAAACGTCGTTAAAAAGGC
AATAAGTGTCATGTACAGAAAAGCTGTACAGCAAAAACCGTTGACTTGTATATTCGGTACA
AGTAACTTATTTTCATCGCAGTTTTTTGTAAAGGGGCAAAAATGGTCAACACGTCACCTCC
AGTATATGAACAAATTGCTGAGGTTATACG

>*Streptococcus suis* strain NCTC10234 (ssv):SSU98_0436 transcriptional
regulator (N)

TCCAATATACCCTCGTAACAAAACCTCACCCTTTCGAGGCTCATGCATATTCCAAGGGACA
TAGGTTTCAACCGTATTAACCAAGGGCCTTTAAGTTATACAAAGAATGGTACCAATCA
TCAGGATGGACACGAAAATAATGAATCGCGCCTGATAAAATCTTAAAGGGTTCACCGTCC
AAATAAAATTGGTCTCCAATATAAAATTCTTTTATTCTTCTCCGATGCAACCGCTTAC
CTTTCTATTAATACTAACACTTCTTTGTGGTTATGTCCAGTACTTTTTAAAAATTTTT
TTACCATTTCTTATCACCTTTATAAAGTGAAAAAGTATATTTTTGTGGGTATTTTAGCTA
TATTTTTTGATTTTCATCAACTAATTTAGTATAATAAGTTGTGGAAAGGAAGGAAATAAG
TATGAAAGTACCGAAGTACCAACTTATACA

LuxR putativo (sco4261)

>*Streptomyces coelicolor* (sco):SCO4261 SCD49.02c; response regulator (N)

GCGCGTGGGCGTCGTCGCGTTACGGAGCGGTCCGGTCATCGGTGCCTCCTGTGGTGGAT
GGTGCTCCCCGGTGTGTCAGACGAACGACTGCGGTGAACGGTGGTGCGAAGTGGCGCGG
GTCACGGTGGTCCGCGGCCGCCACGGGCCCGCGACCGTGCGGGGCCCCCTCCGGCC
TGCCGGGACGCCCCGCGGACGGCCGCTGCGGCGGTGGCACGCTGGTCTCGTGGTGTGC
CTCGTGGTGTCCACGATTGCGAAGTCCCAGCAGTCCCATAAGTGTGGAACCCGCACATC
CGCTACCGGCTGTGCCGGAGTGGGGCACGTGAACAGGGGGGAAACGGTTGCTCAACTC
ACCCCGGAACACCACCACATCCATCACATCCGCGACATCCGTGGCGTCCGCGCACGGTCC
GGCAAAGCGGTCCGGCGTCACCGACCGGCG

>*Streptomyces lividans* (slv):SLIV_17085 response regulator (N)

GGACGAGGCGGCCGCTGCCGGCCCCGGGCGCGCTCGATCTCGGCGGACAACAGCGCGTGGG
CGTCGTCGCGTTACGGAGCGGTCCGGTCATCGGTGCCTCCTGTGGTGGATGGTGCTCCC
CCGGTGTGTCAGACGAACGACTGCGGTGAACGGTGGTGCGAAGTGGCGGGGTCACGGTG
GTCCGCGGCCGCCACGGGCCCGCGACCGTGCGGGGCCCCCTCCGGCCTGCCGGGAC
GCCCCGCGGACGGCCGCTGCCGCGGTGGCACGCTGGTCTCGTGGTGTGCCTCGTGGTG
CTCCACGATTGCGAAGTCCCAGCAGTCCCATAAGTGTGGAACCCGCACATCCGCTACCGG
CCTGTGCCGGAGTGGGGCACGTGAACAGGGGGGAAACGGTTGCTCAACTACCCCGGAA
CACCACCACATCCGCGACATCCGCGGCGTC

>*Streptomyces scabiei* (scb):SCAB_27551 response regulator (N)

GCGTTCGAGAAGCGGTTCCGGCGCGCACATCGCTGTCTCCTGTCGTGGCTGTGGTGGCTG
TCGTGGCTGTGGTGACCGTCATGGCCAGGTGGCTCTGGTCGCCGCGGTTGCTGTCGTGGG
CGTGGTGGCCACGGCGGCCGTCGTGACCGTGATTGCTGTCGTGGCCGTGATGGCCGGCGT
GGAGCGTCGTTCTCCGCTTCCATGGACGGCACGGAGGCCGTCTGGTGCACCGCTCGTCG
CGGGCCGGCCGGAGTTCCGCACCAGGCCCGCCCCGAATCTCGTGGTGTGTCTCGTGGTCC
TCCACGATTGCGCGGCGCACACGCCACACAGAAGGGTGAACGAGCCCCCTCCGCCACTCC
GCTCACAGGAGCGGCGATTTGTCGATACGGGAGAAACGGTTGCGCAGCACATTCCGGAC
CGCGGACACGGCGGCCGCCACGGCCGCGG

>*Streptomyces sp.* (strp):F750_5045 response regulator (N)

CGAGCGGGACGGCGGAGCTCTCGGCGGAGGCATGGGCCCGCAGGACCCGCATGCCAGCC
TCACCCCCAGTTCGGCGGGCGCTTCCAGCAGGGCGCTGCGGCCCGTACCGGTGGGTGCGC
GCAACAGGACCATCCGTCCGGACCCGGCCACGGCCCCGGCCGGCTCCGCGGCCAGCAGTT
CCAGCGCGGACCCGCGTTCCAGCAGGCCGACGGAGGCGGGGCCCCGGCCCCGGCGGGC
AGGGCGGTGGCTGACTCGCTAACGCCGTCATCAGGACGTGCCGCCGATCTCGTGGTCCGT
CTCGTGGTGAGCCACGTTGTTCTCGTCCGGTCCGCGCAGGAAGGATGGGAAAGGCAGGAA
CGGGTTGTCCCGTTGAGGCGTAACACGAGGACGTACAGGCATGGTTGTCCGAACTCCCGT
CAGGATCCCCGTGGAGGTCCACGCGTCGGA

>*Streptomyces cattleya* (sct):SCAT_p1362 response regulator (N)

CCGCATGCCGCCGGCCCGCGGTTCGGCCACGGCTTCCAGCAGCGCGGTGCGGCCGGT
TCCGGTGGCGCCGCGGATCAGCACCAGGCGGCCCGATCCGGCGCGGGCGCGGGCGGCCTC
GGTGGCCACCGAGGCCAGGGTCTCGCCGCGTTCCCGCAGCGGCAGCGGGCCGGACATCGT
TGCTCCCATCGTGGACGTGTCGGTTCGGGTGTCGTGGTGCCGGTGCGGCCGATCTCGTG
GTGCCGGCGCGGCGTTCCACGATGCCGGGACGGCCCCGGACCACGGCATCGTGGTGCCGGT
CCGCCGAGGGCAGGGGGCGGGTGACGAGCCAGGGGAAGCGGTTTGCGTAGTTCAATCCG
GACCACACCCAGCGAGACGGAGCCCCGGAGCGCGGATCCCCGGTGGCGATACACGCACCGGA
CCCGATCTCCCGGGCAGGAGCCCTCAGCCA

>*Streptomyces cattleya* NRRL 8057 (scy):SCATT_p03630 response regulator (N)

CCGCATGCCGCCGGCCCGCGGTTCGGCCACGGCTTCCAGCAGCGCGGTGCGGCCGGT
TCCGGTGGCGCCGCGGATCAGCACCAGGCGGCCCGATCCGGCGCGGGCGCGGGCGGCCTC
GGTGGCCACCGAGGCCAGGGTCTCGCCGCGTTCCCGCAGCGGCAGCGGGCCGGACATCGT
TGCTCCCATCGTGGACGTGTCGGTTCGGGTGTCGTGGTGCCGGTGCGGCCGATCTCGTG
GTGCCGGCGCGGCGTTCCACGATGCCGGGACGGCCCCGGACCACGGCATCGTGGTGCCGGT
CCGCCGAGGGCAGGGGGCGGGTGACGAGCCAGGGGAAGCGGTTTGCGTAGTTCAATCCG
GACCACACCCAGCGAGACGGAGCCCCGGAGCGCGGATCCCCGGTGGCGATACACGCACCGGA
CCCGATCTCCCGGGCAGGAGCCCTCAGCCA

>*Streptomyces pratensis* ATCC 33331 (sfa):Sfla_1792 LuxR family transcriptional regulator (N)

CATGGGCCCCGAGGACCCGCATGCCAGCCTCACCCCCAGTTCGGCGGGCGGCTTCCAGCA
GGGCGCTGCGGCCCGTACCGGTGGGTGCGCGCAACAGGACCATCCGTCCGGACCCGGCCA
CGGCCCCGGCCGGCTCCGCGGCCAGCAGTTCCAGCGGGACCCGCGTTCCAGCAGGCCGA
CGGAGGCGGGGCCCCGGCCCCGCCGGCGGGCAGGGCGGTGGCTGACTCGCTAACGCCGTCA
TCAGGACGTGCCGCCGATCTCGTGGTGGTCTCGTGGTGAGCCACGTTGTTCTCGTCCGG
TCCGCGCAGGAAGGATGGGAAAGGCAGGAACGGGTTGTCCCGTTGAGGCGTAACACGAGG
ACGTACAGGCATGGTTGTCCGAACTCCCGTCAGGATCCCCGTGGAGGTCCACGCGTCGGA
CCCGCTCTCCATGGACGGAGCGGTCAGCCA

>*Streptomyces bingchenggensis* (sbh):SBI_01903 response regulator (N)

CGCCGACCGGCCGACGCCCATCGCCCCGCCGAGCCTGCCTGCGCGTTCCTGTGCGCGCC
ATGGTTTTTCGAGGATTTTCCTTAGCGTTTTTCGCTGTATAGGTTGCCGGTGATATCGGAA
CGATAAAGGAGGATTTTGAACGCACGGTCGCCGACGTCGGCTACCGTATGATCACATCCG
GAGCCCCACAATCCGTTTTCGCGGTGGACAGAGGGAGAACATTGCGCGCCTCTTTAGAGCC
GCCGAACCCACGGTCGGCGACGAGGGAATCCAGGCGCAGGATTTCCGTCGTTATCCACGC
GCAGGACCCGATCTCCAAGAGGGGGCGATCGGCCAGCTGCGTCGGCACCCCGAACTCGC
CCTCGTCGACGAGTCGGACGCCAGGTGGGAGACGTGGCAGTGCTGCTCACGGACTCCGT
CGACGAGACCACGCTCAACGGTCTGCGCAG

>*Kitasatospora setae* (ksk):KSE_67560 putative LuxR family transcriptional regulator (N)

AGCGGTCCCCGGTAACGGACCGGTGCGCCGGGGCGGGTGCAATTCCACCGCCGGGGCCCCG
ATCCCGCCCTCCGCGCTCCGCCCGCATTGATTCCGCCGCGCCGCGGATCGCCCCGCC
GGGCCGGAATAAGAAAAATCCGCCCGCCCGCACGGGAACCGATGAGGTGCGTATGCGTCC
GTCAATCTTTTATTGACCGGAGGCGGATAGCGTGGCCCCCGGTGCACAGGTCCGCCGGCC
CTCCGGCGGACACGGGAGCTCCCGCGGTGCCAGCCGGGCCGAGGAGGAGGAGAGACGGC
GTCGTGTGCGGACGACGCCAGCCGACCGGTTCAAGACGGTGCGCCGCCGCTGTGGGGGG
CGGCGGAGCCCCGTGAGCGCAACGAAAGGAATCCACGCCGTGCTTCAGTACGCCGACGA
CGTCCGCGCGACGACGCCGAAACGATCCC

>*Streptomyces albulus* strain CK-15 (salu):DC74_7017 hypothetical protein (N)

GGGGGTGTGCTCGGCTCGGCCGTGGACGTGCCGTGCCGGCGGGCGTGGAGCGCGCCGCAC
GTCCCGGGCCTGCGCTGTCCGAATCAGCCGAAAGCGGAGGGCGAGGCGGGCGGGAAATC
CCCTGGGAGGCTTGCCGCTTTGCGGGGCGCGGAGAGGAACGGGGGAACGGATCGCGCCAG
TTGGACGTGAGTGACTTGACCATCTCTTGATCATTATCCGGAGTCCGGAGAGAATCACGT
CAGCATCGTCCCACCGCGTCGGCCTTACCAGAGGTGTGCCCTACCCATTCCCGCCCCCA
CATTTCTACTGGTTCACCGACGGTTTAGCCGACCGAAAATCCTTGCCGCATCGGTTGT
TCCCGCGCTCACCCATGGCGTGGGACCTGTCAGGAAACCCATGCCAGTGAAGCGCATATC
CGTAACCGTCCACACGTCCGATCCGCTGAC

>*Cellulomonas fimi* (cfi):Celf_0185 LuxR family transcriptional regulator (N)

CACGGCCGCGGACCGCGGGGGTGCGAACCGGACCGTCGCGGTCGTCGTCGTCGCCGGGTA
CAGGCCCTCGATGACCGCCGGCTCGACGGTCGTCCACGCCGCGGGCGCGCCAGCACCTC
GATGCGGTAGCCCTCCACCAGTCCCCGGTGTTCGGATCTGCAGCGGGACGACCGCCTC
GGTGCCGGGGCTGAGCTCCACGCGCGCCGAGTCCAGCTTCGCCGTCGTCGTCATGCTGCG
GACGCTAGGAGCGGCCACCCGCGCGCGGAACGACCGCGGGCCCGCCTTCCGGGCACCCG
CGCGTGCCCGTTGAGTCGTTGTTGACTGCACGATCAGTGCGCGGGAGCACGCTGGGCCCC
TCGCACCCGAGCGACGGGTGCCGGGACGCAGGGGGCGACCATGGAGAGGGTGTCCGGTCTG
GGTCAGCGCACGTGACCCGATCTCGGAGGC

MerR putativo (sco5025)

>*Streptomyces coelicolor* (sco):SC05025 SCK15.27; transcriptional regulator (N)

CATCGACGAAGGGCGGGCGGCGAGCGGGCGGACGGAGGCCACAGGGTCGTCGTGTATCT
CCTCGCCGCCACCGGATCCGGTGCCGCTGAACGGCTTCGGAACGAGCTGGTCGCCGAAGG
CGTCGGGGCGGTGCCGGATCTCGGGTCCCGGAGACGCCAGGCCGTTGCCGACGCCGT
GCGGCGGTTGGCCGAGGCCGGGGCCGACACCGTGATCCTCCAGCCGACCGGGGACGAGCC
CGATCCGGAGGGGTTTCGTCCGGTTCGCCGCCGAGCGGGTCCGGCCGCTGGTGGCCTGAGG

CTGGCCGGCGGTGGCCTCATGCCGTACGGGTTGCACCTTCCGTAGCGGCATGTGATCCGG
TGGACCTACGTCCCGATGCCGTGAGGAAGGGTCCCTGTCCATGCGTTCGTCCTTCATGCC
ACCCCGCCAGGTCAAGATCGGTGACGCGGC

>*Streptomyces lividans* (slv):SLIV_13260 transcriptional regulator (N)

CATCGACGAAGGGCGGGCGGCGAGCGGGCGGACGGAGGCCACAGGGTCGTTCGTGTATCT
CCTCGCCGCCACCGGATCCGGTGCCGCTGAACGGCTTCGGAACGAGCTGGTCGCCGAAGG
CGTCGGGGCGGTGCCGGATCTCGGGGTCGCCGGAGACGCCAGGCCGTTGCCGACGCCGT
GCGGCGGTTGGCCGAGGCCGGGGCCGACACCGTGATCCTCCAGCCGACCGGGGACGAGCC
CGATCCGGAGGGGTTTCGTCCGGTTCGCCGCCGAGCGGGTCCGGCCGCTGGTGGCCTGAGG
CTGGCCGGCGGTGGCCTCATGCCGTACGGGTTGCACCTTCCGTAGCGGCATGTGATCCGG
TGGACCTACGTCCCGATGCCGTGAGGAAGGGTCCCTGTCCATGCGTTCGTCCTTCATGCC
ACCCCGCCAGGTCAAGATCGGTGACGCGGC

>*Nocardiosis dassonvillei* subsp. *dassonvillei* (nda):Ndas_4282 MerR family transcriptional regulator (N)

CTCGGCGCCGACGTGGCCGCCAGTGCCGCGGCGGGCTCGTCGACGAGATCCTGGTG
TACGTCCTACCGGTGCTGCTCGGTGACGGTGTCCGCTTACGCCCCGGGCCTCGGCAGG
ATCGACCTGGAGCCCTTCGGCAACACCCAGTCGGGCGCCGTCACGACGCTGCGCTTCCGC
GTGCGGAAGTAGGCGCGGCTCTTCGACAGCCAGGCCGTTTCCCGGTTCCGGTTCCCGTG
CGGCCCCGCACGGTGGTGACCGAACGGCCCCGCGCTCGTCACGGAGGAGGGGCGTGTCT
CCCGGCACCGGCGGGCGGTGCGCGGGGTTGCACCTTCCGTAGCGGCATGTGGTCTGGT
GGACCCACGTCCCGGTCCCCTGAGGAAAAGCCACCCTGCTCATGCCCCTGTCCTTACGCC
GCCCCGCCGGTCAAGATCGGCGACGCGGC

>*Streptomyces griseus* subsp. *griseus* (sgr):SGR_2440 MerR family transcriptional regulator (N)

CCGCCACGGCGCGGGCGGTCTCCTCCTCCCGCCCCGTGACGACGACAGCGGCCCGCGAC
GGGCGAACAGTTCCCGGATGCCCCGCCCGATGCCCCGCGTCGCGCCCGTCACGACCACGG
ACCGCCGTCGCCAATCGGTCTCCGTCACCATCAGACTCCTCCGCACTCCGCGCCCCCTGGT
TCGTGACCACACGTAGCCACCGTCGCGATGATCGACACGCTAGGTCACCGAGGGCGGATG
CGCCCCGAACCGTGGAACCTCCGGCCGGATAACGCCTCCGTGAGGCCGAGAACC GCGAGG

CGGGGGACAGGGCGCGGAACGGGGGCGCGTTGCACCTTCCGTAGCGGCATGTGGTCCGG
TGGAGCCACGCCCCGGTCCCTGGAGAAGAGGTCCCCGCCATGAGTCCGTCCTTCGTGCC
ACCCCGCCGGATCAAGATCGGTGACGCGGC

>*Nocardiosis alba* ATCC BAA-2165 (nal):B005_4927 merR regulatory family protein (N)

GCTTCGAGGGCTCGGGGAAGGGTCTTGGGGCGGGGGTTCATCCCCGCGTGCGCGGGGAG
CAGGGTGGCGCAGGCGCCACTCCGGGCCAGTGGCGGGGTTCATCCCCGCGTGCGCGGGGA
GCAGTTTTTCGCCGGCTTGATCTCATCTCGAAGTAGGGGTTCATCCCCGCGTGCGCGGGG
AGCAGCCGGGCGACCCGAGGCGGTGTGGACCCGCCATTTTTGCAAGTTGTGAGAAAACA
GACAAAACCGACACCCCTCAATCACCCACCCGACGCCACTCCCCGCCAGCCTAGAGCGC
CTGGAATCGGCACGGGGCGGTGTGTACGAGGTTGCACCTTCCGTAACGGCATGTGGTCCA
GTGGACTCACGTCCCGATCCCCTGAGGAAAGGCCCGCTCATGCACTCGTCCTTCAAACC
ACCCACCAGGTCAAGATCGGTGACGCGGC

>*Kineococcus radiotolerans* (kra):Krad_2417 MerR family transcriptional regulator (N)

CCACCTGCTGACCTGCCGTGATGGTGGCGGGGTGAGCGACGAAGGAGCCGTGGTTGACCA
GTGAGTCCAGCACCCCGAAGGCAGCGCCGGCGAGCAGGCAGCTGAGCAGTCGGGGGACCT
TTCGCACGAGACCACCGTAGGGATCACCGACCAGGTCCGCGGCGAAAACGACGTCACGGT
CATCCCCGGTGC GCGAGCCCTTGACCGATCCGATCCAGCCGGGCCAGCGCCGGATCCAG
CCGGGCCAGCGCCGCTAGCCTCACGAGCGATGCGCCGGGACGATCATCACCGTGACGCG
TGCGGGGCCGAGTGCCGGGCGCAGTGCTGGAACCTGCACCTTCCGCAGCGTCACGTGGTC
GGGTGGACCACGTCCCGCCCCCAGAGGAAGGCCCGCTCGTGCACTCGTCTTTCACCCC
GCCGCGTCGGGTCAAGATCGGTGACGCGGC

>*Sanguibacter keddiei* (ske):Sked_20960 transcriptional regulator (N)

ACTACCGCTCCGACTGGGAGTGGACCGACGCGAGCCTCACCGAGGGTGTGCCCCGCTTCG
AGACGTGGCGCTCGGCGGTCTCCGGCAACGGCGGACCCGACGCCGACGCGACCCTCGCCG
AGGTCCGTGCAGCCCTCGCCGACGACCTCGACGCGCCCCGTGCGCTGGCCGCCGTCGACC
GGTGGGCCGAGCTCTCGCTCGCCGGCACGGAGAAGCCGGTTCGAGGGAGCGCCGGGTGTGCG
TCTCGCGTCCCGTCAACGCGCTGCTGGGCGTGCGCCTGTAGGACGGACGCCGAGCAGGAC

GGGCCACCGGGCAGGTGCGCTGACGCCGAAGGCTTGCAGGTCACGTAGCGTCATGTGATC
CGGTGGACTCACTCCAGTCCCCCTGAGGAAGGTCCCGCCCATGCTCTCGTCCATCACGTC
GCCGCGACAGGTCAAGATCGGTGACGCCGC

>*Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* (cmi):CMM_0115
hypothetical protein (N)

GCGTCGGGCCTCGTCGACGGCGACCGGGATCCGGCCGGTGC GCGCTGGCTCTCCAGCAG
CTCGCGTCGACGCTCGGCCGCGGGCACC GCGACACGCAGGCGAGCCTCGCGCGGGCCTTC
GCGAGCGTCGGCCGGGCGGGCGCTGCCGGTCTCGAGCGGTGCGGGCGCGGGCGGACGCC
CGGGTGCGGATCCACGCGCTCGCCGTGATCGCCCTGCACGACGACCCCGACCTCCGCTTC
GACGAGGCCGTGACGAGGGCGAGGCGCAGCTCCTTCGGCGCGCACCTCGCCCGGGCGGCCG
GGCTTGACCTCCCGTAGCGTCATGTGATCGGGTGGTCCCATGACCCACCCCGCCGAGAC
CCACCCCGCCGAGACCCACCCGACCGAGGGCGACCCCGTCGTGACCGCCACCCCGATCCC
CATGCCGACCCCGCCGCGTCGGGTCCGGAT

>*Streptomyces albidoflavus* strain J1074 (salb):XNR_2408 MerR-family
transcriptional regulator (N)

GACCCTACCCTGGACCGGGCCTTCCGGCGCGCCGCGCTGGTTCGACAAGCTCCCGGTCGA
CCAGATCGTACGGGCGCTCTCCGCCAACCCCGCCCGCCTGCTCGGGCTCGACCACCGCAT
CGGCTCGCTGGAGCCCGCAAGGACGCCGACCTCGTCGTTCTCGACGAGGGGTTTCGAGGT
CAAGGGGGTTCTGCGCCACGGGGACTGGGTTGTTGCCCGCAGGTGGCTGCTGCTGCCTG
ATCCGGTGGGGTGGGGCTGCGCGGGCGGGCGGCTGAGGGGCTGCGCGGCCTGAGCCTGCGC
GCCCCGAGCTTCTTACCCACGGCGCCTGGACGGGCTTGTTCACATGCCGTAGCGGCATG
TGGTGGGGTCGGGGCACCAGCACGAAAGGCTCCGTCTGCGATGTACCCCTCCCTCACGCC
TCCCCGGCAGGTCAAGATCGGTGATGCCGC

>*Actinoplanes missouriensis* (ams):AMIS_44640 putative MerR-family
transcriptional regulator (N)

GCGGGTCTTCGGCGTGC GCGCGGAAGGAACCCGGCTGGTGCTGCTGACGGTGGCGGGCGGT
CGCGGGCGGGT GAGCGTCGTGGCGGTGCGCGTGGTTCGGCTTCGTCGGCCTGGTCGCCCC
GCACATCGCCCGGGCCTGGTGGCGTCCAGCACCGGCGGATCGTCCCGGTCGCGATGCT
GCTGGGCGGGCTGCTCGTCTGCGTCGCCGACACGCTGGGCCGTACCCTGATCGCGCCGTC

CCAGATCCCGCCGGTCTGATGATGGCGCTGATCGGCGCCCCCTATTTCTGTCTGGCTGCT
GCGCCGCTCCCGGGTCTGATCACCCGAGAGGCGGCGACGTTGCACCTGCCGTAGCGGCAT
GTGGTCTCCTCGAGGCACCCACGACGGAAGGCTCCGCCTGTGACCTACTCCCCCGTCAT
GCCGCCCCGGCAGGTTTCAGATCGGTGACGC

>*Streptomyces scabiei* (scb):SCAB_62741 transcriptional regulator (N)

AAGTGCATTCCGCACGGGCAACGTGGTCATGCCCCGAGAGCGATGCAGGTTTGCCGGAC
CCCTGGCTGCCCTCCGGGGCGCTGCAAGGCATGCCAGGGCCGGGCCAGCGCGCACGTCC
CACAGCAGCCTCGAAGGGCCACCTGAGAACCCATCGGCTCTCTGGCCGTCGACAGCAACA
CCATCTACAACCTGCGCCTCGCACGGCGTGACCGTCTTGACCGACACCAACGTCGACAGCG
ACATCGTCCGCGAGCCCGGCGGCAACGGCATCCTCGACCGGGGCGGCACCTTCCTCCAAC
TCCGCAACTACGTGCGCTCGGCTGGCCGACCCACGACAACACCTTCTACGGCGTGCGCAC
CTCGACCGTCGCGGATCCGCTCAACCTGTCCGAGAACAAGGTGAGGTGCGCACAGCTCCGG
GAACGAGGCCCGCCTACGCGCTGTCCATCGC

SARP putativo (sco6288)

>*Streptomyces coelicolor* (sco):SC06288 SC1G7.14, SCBAC8D1.01; regulatory protein (N)

GTCCTGGTCGGGGACCAGGACCCCGTCGTTCCCGTGGCGGGCGGCCCGCGTGGCGCGAG
CACACCACCGCCGGATCCGACCTGAGGGTGTTGCCGGGCGGTCACTTCTATCTCGACCAG
AGCGTGCCGGAGGTCGCCGGTATCGTCCGGTCCGCACTGCGCGCCACGGCCGTACCCGGC
CCCGGGTGGCGGGCGTTGCTTCATGGTGAGTCCCCAGTGGGTACTCCTGGCCCACAATGA
AACGGACCGCTCGGTCTCTTCTCTCGACTCCGCGGTCCCGCCACCCGGCGGGCCGGTGAGT
CCCGCGTTCGCGGGCGGCCGGATCTCCGTGTACGTACGACATCCGCGGCACGGCAAACCG
TGTGCCGGGACAGGAGTGTGAGGCAGTGCGGTTC AATCTCATGGGCCCGTTCGAGATCGT
CGGCGACGACGGCAGGGTGCACCTGCCCCAC

>*Streptomyces lividans* (slv):SLIV_06705 regulatory protein (N)

GCCGTCCCGGTCACCGTCCTGGTCGGGGACCAGGACCCCGTCGTTCCCGTGGCGGGCGCC
GCCGCGTGGCGGAGCACACCACCGCCGGATCCGACCTGAGGGTGTTGCCGGGCGGTAC
TTCTATCTCGACCAGAGCGTGCCGGAGGTCGCCGGTATCGTCCGGTCCGCACTGCGCGCC

ACGGCCGTACCCGGCCCCGGGTGGCGGGCGTTGCTTCATGGTGAGTCCCCAGTGGGTACT
CCTGGCCCACAATGAAACGGACCGCTCGGTCTCTTCTCTCGACTCCGCGGTCCCGCCACC
CGGCGGCCGGTGAGTCCCCGCTTCCGCGGCCGGGATCTCCGTGTACGTACGACATCCG
CGGCACGGCAAACCGTGTGCCGGGACAGGAGTGTGAGGCAGTGCGGTTCAATCTCATGGG
CCCGTTCGAGATCGTCGGCGACGACGGCAG

>*Streptomyces griseus* subsp. *griseus* (sgr):SGR_6385 SARP family pathway
specific regulatory protein (N)

GTCGCGGCGGACATGCGGCTGTGGCTCACCACCGCCGACCCGCCGCGCTGCCGACCCTG
TTGCGGCTGGCCCGGCTCTCCTCGGTGGTGGCCCCGCGATTTGACGCCATCTCGGAAGGC
GTCGGGATGACGGACTTCGTGGGGCGGTCGTTCCCGGGCTGGCACCGTCACATCACGCTC
TCGTCCGTGCCCCATCTCGTCGCCGTGCAGGTGCGGGGCGAGGTGAACCGTCTTCCCCG
AAGGCCGCTGGGTGAGGTGGACCACAACCTACCAACCTACTGTCCGGTAACATGACACTCT
CGCCTCCGGACGTGATGGTCGAAGGGCGTCCGCTCCTTAGTGTCTGGACCGACACAGCCA
GTATCGCGGGCGCGTGGGCGCCGGAACGGGAGCGTGGGTAGTGCGGTTCAACCTCATCGG
ACCCTTCGGGATCGTCACCGACAGCGGCCG

>*Nocardiosis alba* ATCC BAA-2165 (nal):B005_4304 transcriptional
regulator, SARP family protein (N)

GCCCTCGAGCCTTCGGGCAGGTGGGGCATGGTCCCTCACATGGCAGCTTGGTGCCATTGCA
GGAGTAGGCCAGTCGATCGTGCTGACAGTCGACTCGTGAACGTCGATGATGGAAATCAGA
TCGGCGGTTTCGAAAGCGCCCTCACCGGATCCGAAGCCGCGCGATGAACCCAGAAAGTCG
CAGAATCATCTTCGATGCCGTGGACTCCTCGGCTCACGAAAAAGGGAAGAGACCTTCATG
GGCAAGATCACGAACTTCTTCTGTGTCGTCGGTATCACCGCCGCCTGTGTTCTCGTGGAT
GGTGGACCGATCGTCGAGCGGAATTCCACCGGGGTCCTGGCCGGAGAGGGTTATTCCTGC
GAGGAGTGCGGCGCCGTTGGCAGTGACCTGAAAGGGTCGATGGAGAGGGGAGGGCGTCC
CTATGGGGCTCCCGTCCCCCTTTTTCCCGG

>*Frankia inefficax* strain EuI1c (fri):FraEuI1c_1323 SARP family
transcriptional regulator (N)

GCCACCGGGAGCCGAGCCGGCGCGGCCGGCGACCGCCCCGCGGGCCCGGGGCTCGACAC
ACCCTGCGCCCCGAGCTCGGTTCCAGCCACGTGCCGCTTCCTTGCTTCTACGTACAGTT

ACCGGTCGACAATCGGCGCGCCCCGACCGTTGAACCGATCCGCGACCACGTTGCTCACC
CGTTTCAGGAGGTACGTGAAAGCCAGTAGGAATATCAGGAGTGGTAATCCCGTTCGCCTGC
CGGGGGCCGCGACGCCGCCCGCCGAGCTGGGCAAACAAACCGGACCCGCGGGCGCCAC
CGGCACGAGCGGTGCGCCGCCTGCGGGTCCACCTGGATCGTATGACCGGCCGACCGACTC
TTTCGAGTTAGACTCGTCACAACGACGGCCGGGCGGCCATATGATCATCCGAAAGCCGCA
GGCGGGCGCGCCGCGTGAGCCGCTTCAGAAT

>*Streptomyces sp. SirexAA-E (ssx):SACTE_5209* SARP family transcriptional regulator (N)

CCTGCCCACCCGCGTGCCGACGTGGAGGGTGCGGTCCGCGAGGAACCTCACCGACGGTCTC
CCGGCCGGCCGCGAGCAGGTCCCAGTACGCCTCGGGGGAGTTCGCGCCCGGTAGGCGGCA
CGACAGACCGACCACCGCGACGATGTCCTGACCACTCGTTTTACGAAGTTCTCTGCCAT
GACAGCGGAATCTCACTCTGCTCTCGGAGGGCGGGCTCGGCCGGTGCGGCCGCTCGCAA
CCTCTCGGCCGCTGCAATGCGACGAAGGTTGTAGAGAGCACGATCCGACTCGGTCACCGG
GGCGGGACCTTCGCCCCGAGCATTGCCTGTACACAAAAGGGATCGGCAGAGTCTGGTTC
GAGGCCCGATCCGACGTTACCGTGTGGAGGCATTTCGTCCGTGTTGCAATTCAGGTA
CGGCCGCTAACCGTCACCAACGATCTGGG

>*Streptomyces avermitilis (sma):SAV_2369* regulatory protein (N)

CTGGCCACCCGGGTGCCGACGTGGACGGCGCGGTCCGCGGGAACCCACCGACGGCCTCC
CGGCCGGCCGCGAGCAGCTCCCAGTACGCCTCGGGCGAGCTCGCGCCCGAAGGCGGCAC
GACAGACCGACCACCGCGACGACGTCCTGACCACTCGTTTTACGAAGTTCTCTGTATG
ACAGCGGAATCTCACTCTGCTCTCGGGAAGGGTGGGCTCGGCCGGTGC CGCCGCTCGCAA
ACCTCTCGTCCCGCAATGCGACGAAGGTTGTAGAGGACACGATCCGACTCGGTCACCGG
GGTGGGACCTTCGCTCGCAGCATTGCCTGCCCGCAAAGGGATCGGCAGAGTCTGGGTC
GAGGCCCGACCCGACGTTCACTGTGTGGAGGCATTAGCCCGTGTGCGATTCCAGGCACT
CGGCCGCTAACCGTCACCAACGACCTGGG

>*Amycolatopsis keratiniphila* strain HCCB10007 (aoi):AORI_1829 SARP family transcriptional regulator (N)

GAGGTCACGGGTGCCGTGAGCAGGGCCGCCACCGACGCGACCTGTGCGCCGCGGATGGC
GATGACCCCTGTTTCGGAGAACAGGTAGGCACCGTTGCCCTCGCTGATCTCCGCACGCAG

ATGCCGCTTGAATCCCAGTCCGCCGATCGAGGTGGGTGTGGTCGATGCCTCGCGCATGAT
GACCCCCAGTAGGTCGGTTCGATTCTCGAATCCTGCTGTGTGGGGCCGGTGAGCGGCCAG
TGTGCGATTACGCGTCGGATGTGAAAAACCCATGTTCTTCCGGGAGACACGCATGCGGG
CCCTGGTGGACGGCTCACTGGCCCCGGCGACCGGCCGCTCTGTCACTGTGGAAGCACTGGG
ATTCAGGTCACGACGCGTATCGAGCTGGAGGGCGCTTGCGATGTACACCGGATCACGAGT
AGCGGACAAGCACCACGGCTCGGCACCCAA

>*Amycolatopsis japonica* strain MG417-CF17 (aja):AJAP_30315 SARP family
transcriptional regulator (N)

GACAGGAGCCCGTCGAGGTCACGGGTGCCGTCGAGCAGGGCGGCCACCGACGCGACCTGC
GCGCCGCGGATCGCGATCACCCCCTGTTCCGGAGAACAGGTAGGCACCGTTGCCCTCACTG
ATCTCCGCACGCAGATGCCGTTTGAATCCCAGTCCGCCGAACGAGGTGGGCGTGGACGAT
GCCTCGCGCATGATGACCCCCAGTAGGTCGGTTCGATTCTCGAATCTTGCTGCGCGGGGC
CGGGTAGCGGCCAGTGTGCGATTCATGCGTCGGACGTGAAAAACCCATGTCCTTCCGGGA
GACACGCATGCGGGCCCTGGTGGACGGCTCACTGGCCCCGGTGACCGGCCGCTCTGTCACT
GTGGAAGGCACGACGCGTATCGAGCTGGAGGGCGCTTGCGATGTACACCGGATCACGAGT
AGCGGACAAGCACCACGGCTCGGCACCCAA

>*Verrucospora maris* (vma):VAB18032_18150 SARP family transcriptional
regulator (N)

GTGTCCGTGATTTGGCGGGCGGGCGGCACTCGCCGATCGCGTGACCGGCCTGCTCCGCCG
AGTCCGCTCGCACCACGATCTCGCCCGTCACGCCGCACGATCGGGCACCTCGCTGATCAT
GCTGGCCCCACCCGGACCGAGCCGGCGTTACCCGACCGGCAGCCTCGCGGCGGGCGATCAC
CGGCGCCGGCAGTGGATCGAGGCTGAGATCCGGTCAGTTCGGGCATTCCGGCGGCAGATC
GGGTTACTCCGAAGGGGGTATGGCGTCCACCCCTTCCGGCCAAAATTGTTTCCCGCAATC
GACGACATAGTCGTTGCTTAATATCCTCAACGTGCGGCACACACTATCCGGCGCACCGCT
GATGTCGCAATTCACAATGTTCAAAAATCGGGGGTGACAAGTGCTCCACTACCGCCTTCT
CGGTCCGCTCGAGGTCGACGTCGACGGCAC

>*Kitasatospora setae* (ksk):KSE_27490 putative AfsR family transcriptional
regulator (N)

GCCCCAACTCGGCCAGGACCTCGGCGGGTTCCTCCAGGTAGCGCAGGGCGGAGACCGGGCT

CCAGGTGGGTCCGAACGACGAGTTCGGCGAAACGCCAGTCGGACTCCAGGTGCCGGGTGG
ACGGTATCGGACGCGGGACGGTGGCGAGCACGGACGTTCTCCTTGGGATGGGGACTTGCT
GACCGGAGGACAGGTGTTTCGTACGGGAGGGAATCCTCCGTGACGCCCACCCGGTCGGAAC
AGTGGTTCCTCACGCCTTGCGCGTGAATATCTCATGTGCCCGGCGTTCCGGATTCCCGC
CCGAATCCGTGAGGATCTCACTGTTGTCGGGACGGGTCCGCGTGCCAAGCTCCAGGGAAC
CCATCCGTCCGCCCCCACTGGAGAGGAGGCGGATCAACCGTGCAGATCAGTCTTCTGGG
ACCGTTCACCGCTGAGCACCTGGGAAGCCC

MerR putativo (sco7530)

>*Streptomyces coelicolor* (sco):SC07530 SC8G12.06c; regulatory protein;
K01090 protein phosphatase [EC:3.1.3.16] (N)

CGCCGCTGCGCCGGCTCGGCACGGTCTCCTACAGTCTGTATCTCTGGCACTGGCCCGTGT
ACCTGCTGCTGAGCGAGGAACGGCTCGGCCGCGAGGGGGCTCCCCGCACGGCGGTGCTGC
TCGCCGTGTCGGTGGCGCTCGCCGTGCTCTCCAAGGTCCTGGTGGAGGACCCGGTCCGGT
TCCGGGCCCCGCTGGGCGAAGGGCCGCACCGGGGCGGTGCGCCCTCGTCGCCGCCTTCGCCG
CGCTGGCCGCGCTGTGGACGGCGGTCCCCCAGCCGCGAACCAGGGGAGGGCTCGGTGACG
TCACACGTCTCGGGCCGGGCGGCGGTTGACCTTACCTCGGGGCAGGCCGCAGCATCGGT
GTCACCGGGCGACGCGCCCGGTACGAGGAGGAGTGGGCACGTGGACGTGGAGTTGCTGAC
CATAGGGGCGTTCGCGAAGGCGACCCGGCT

>*Streptomyces lividans* (slv):SLIV_01660 regulatory protein (N)

CGCCGCTGCGCCGGCTCGGCACGGTCTCCTACAGTCTGTATCTCTGGCACTGGCCCGTGT
ACCTGCTGCTGAGCGAGGAACGGCTCGGCCCTCGAGGGGGCTCCCCGCACGGCGGTGCTGC
TCGCCGTGTCGGTGGCGCTCGCCGTGCTCTCCAAGGTCCTGGTGGAGGACCCGGTCCGGT
TCCGGGCCCCGCTGGGCGAAGGGCCGCACCGGGGCGGTGCGCCCTCGTCGCCGCCTTCGCCG
CGCTGGCCGCGCTGTGGACGGCGGTCCCCCAGCCGCGAACCAGGGGAGGGCTCGGTGACG
TCACACGTCTCGGGCCGGGCGGCGGTTGACCTTACCTCGGGGCAGGCCGCAGCATCGGT
GTCACCGGGCGACGCGCCCGGTACGAGGAGGAGTGGGCACGTGGACGTGGAGTTGCTGAC
CATAGGGGCGTTCGCGAAGGCGACCCGGCT

>*Streptomyces rapamycinicus* (src):M271_44105 regulatory protein (N)

CAGCCGCGACCGCGCACTGGACGCAGCCACCCGCCGGCTCGCGAAGCACCCCGACTGCC
ATGACGCGCCCTGGTCGCCGAAGGGGAGAAGGTGGCGGGCTCGCACCCGGCCGGGAAGCT
GGGCGCGCCGTCTCTGTGCGCCACCACGAACCGGAGCTGACGGACTTCTACGCCGGGCTC
GGTTTACCCGCCGTGAGTACGCACGCTCCCTCTTCGCGGACCCAGGGCAGAGCGCCATG
GCCCCGCTGGGCCCAAGGCCAGGCCGAACGAGCCAGGCCGGCTGAGTGGGAGAACCA
TCGGACGGGGCCGAGCAGAAAATTGGTTGACCTTACCTTGGGGGAGCCACAGCATCA
GTGGAGCCGGGCGACGCGCTCGGCATGAGGAGGAACGAGCATGGGGTACTGACCATCGG
GGCGTTCGCGAAGGCGTCCCGGCTGTCGCC

>*Streptomyces bingchenggensis* (sbh):SBI_05075 regulatory protein (N)

GCGCTGCTCGAGGGCTACGAACTGATCGGCGTCGGCGGGCCGGGCGCCGCACTCCGCC
GAGGAGCTGACAGCGGCCAACGACCGCGACCGGCCGGGCGGAATGGTCGCCGCGCACGAG
GAGTTCGAGCACGGCATCACGGAGTACGCGGTGCCGGTGAAGGACGGCGAGGGCCGGATC
TGC GCGGCGCTCGCCGTCTCGGCAGACTGACGGACCTCAGGCCGGGGGAAGAGGCGATC
CGCGCCGATCTGACTGCTGCGGCCGTGCTCTCGGGCGGCTCGTCGACACGGGCGCGCCA
TAGCCGACGGGCGGCGTTCGGGCGGGCGTTGACCTTGACCTTGGGGGAGGCCCCAGCATCG
GGGGACCGGGGAAGGTGCCCGGGACGAGGAGGGGCGGACATGGGTCTGCTGACCATCGG
GGCGTTCGCGAAGGCGTCCCGGCTGTCGCC

>*Streptomyces avermitilis* (sma):SAV_5727 prpH; magnesium or manganese-
dependent protein phosphatase; K01090 protein phosphatase [EC:3.1.3.16]
(N)

TGGCGAGGCGGGTGAGCTGTCCGACCGCTCGGCCAGGCCACGAACTCCGCCGCCGCC
AGCTGTAGTCCCACGTGGAGCGGATCACCACGAGGTCGTACGAGCCCCAGTCGGCGTCCG
GATCGTCCCAGTACCGGGACGCCGCGTTCGGCCCCGGCCGCCCAAGGCCTCGACCAGCA
CCGGGAGGTTCGCGGTCCGCGCTGGTCTCGCCCTCGTCGGGCCGGTAGGTGACGAGCGCGA
TACGGGCCACGTGCGACTCTCTCTTCGTACGTGCGGATGCCGCCGCGAGGCTAACAAGCGG
CCGCGCAACCGGCGCAACCCATTTGACCTTCCCCTTCGGTGAAGCCCCAGCATCGGTGGC
GGAACGAGGACCGAGGAACGAGACCACGGGGGAAGCGGGAATGCTCACGATCGGAGCCTT
CGCGAAGGCGTGCCGGCTCTCGCCGAAGGC

>*Streptomyces violaceusniger* (sv1):Strvi_4273 Ser/Thr phosphatase (N)

GCCCCGGATGAAGACCTGCACCCGGTCGTCGGCGAACGCGACCGGGGCGGGCTCGGAGTG
GATGCCGCCCTGCAGGTTGATCCAGGTGCCCCAGACGGTGCCGGGGGTGGTGGAAACGGT
CATGAGAGGACCTCCCTCTTCTCGTGAAGCCACGAGACTGCGGATACACCGTCAATTCCC
GGGTAAAGCATGGCGGATACCCGAAGAGAGGAAGATGTATGGATATGACCGATTGATTAT
TACGAGGGAGCGATATCGGATTAATGCGCTCGCTTGCTGTGGAGATTCGTCGCGCGAGA
GGAGAGATGTTGATCGCGGACCCACCGTTGACCTTCCCCGAAGGGGAAGCCTGAGCATCG
TGGTCGCCGGGCGAGGTGCCCGGCCGCGAGGAGGGCGAACATGGGGCTGCTGACCATCGG
TGC GTTCGCGAGGGCGTCGCGGCTGTCCCC

>*Streptomyces scabiei* (scb):SCAB_63541 regulatory protein (N)

CCGCCTCCGCGGCCACCTCCCGCGCTCCCCGTTTCATCCAGCTCACCGCCGGAATCCGG
CGACACCGAGGACCGTCACGACCCCGAGGCCGCCCCACAGGGCCCCCTCCCCCGGGGCG
CGGGGGCCTTGCGCCTGCGCCCCGGGCTCCGCCCTGCCCTGGCCCTTGCCCTCGGCCCC
TGCCCTTGCCCCGGCTGCGGCCGTTCCCTCGGGTGAGCCTTGAGCGGTGACACGCGGGC
AGCCGCCGCGACGCGTACGAGCGCCGGAAGGTGTTCCCTTGTGCGCGGTCATGTTCCCTC
AGAGTGTGATCAGTATGTGATCGGATGTGGCCGAGTCAGTCACGAAAAGATAACGGATGA
TCGGCGCGGTTCCGCACACCCCGCTTGACCTTCCCCTTCGGTGAAGCCCCAGCATCGATC
GCGGAACGAGGAACCGCCGGGCCGCAAGGC

>*Streptomyces collinus* (sci):B446_12640 magnesium or manganese-dependent protein phosphatase (N)

CCAGCGCACGACGGCGGCCGGATTGGCCAGCCGGGTCATGGCGCCGACCCGCTCCACCCA
CGCCCCGAACTCCCGGGCCCCGCCAGCTGTAGTCCCAGGTCGAGCGGATGAGGACGAGGTC
GTAGCCGCCCCAGTCCGCCCCGGGGTTCGTCAGTCCCGCGCCTCGGCGTCCGCCCCGGC
CGCCCGCAGCGCCTCGACCAGCACCGGGAGGTCCCTGTCCTTGCCGGGCTCGGTGCCGGG
GTCGTAGGTGGCGAGGGCTATGCGGGGCACGTCGGACTCCCTTGCGTACGGCGGTTTCGAT
CACCGGGGAGGCTAACAACCGGCCGGGGAACCGGGACAGCGGTTTGACCTTACCTTCG
GGGAAGCCCCAGCATCGGTGGTGGACGACGAGAGCGCGAGGTGCTCATGGAGTTGCTGAC
GATCGGCGCCTTCGCCAAGGCGAGCCGGCT

>*Streptomyces hygroscopicus* subsp. *limoneus* strain KCTC 1717 (sho):SHJGH_3678 magnesium or manganese-dependent protein phosphatase (N)

CCGCTTGTTCGGCGTTCCAGCGCACACCACCGGGGCCGGGTTGGCGAGCCGGGTCAGCGCGCC
GACCCGGTCCACCCAGGCGGCGAACTCCGTGGCCCCGCCAGCTGTAGTCCCAGGTCGAGCG
GATGACGACGAGGTCGTAGCCGCCCCAGTCCACCGCCGGGTCGTCCCAGTAGCGGGCCTC
CGCCCCGGCACCGGCGTCCGTGAGCGCCCGCACCAAGCGCCGGCAGGTCCGCGTCCCTGCT
CGGTCCGGCTCCGGGGTCGTAGGTGGCGAGGGCTATGCGGGGCACGGCGGACTCCCTGTC
GTACGCGGGTTCGACGGTCGGTGCGGCTGTGAGGCTAACAAAGCGCCGGGGGAACCGGGAC
AGCCCCGTTGACCTTCCCCTTCGGTCAGGCCCCAGCATCGGTGGCGGACGACGAGACGCG
CGAGGTGCGCATGGAAGTCTGACCATCGG

>*Streptomyces hygroscopicus* subsp. *jinggangensis* (shy):SHJG_3913 magnesium or manganese-dependent protein phosphatase (N)

CCGCTTGTTCGGCGTTCCAGCGCACACCACCGGGGCCGGGTTGGCGAGCCGGGTCAGCGCGCC
GACCCGGTCCACCCAGGCGGCGAACTCCGTGGCCCCGCCAGCTGTAGTCCCAGGTCGAGCG
GATGACGACGAGGTCGTAGCCGCCCCAGTCCACCGCCGGGTCGTCCCAGTAGCGGGCCTC
CGCCCCGGCACCGGCGTCCGTGAGCGCCCGCACCAAGCGCCGGCAGGTCCGCGTCCCTGCT
CGGTCCGGCTCCGGGGTCGTAGGTGGCGAGGGCTATGCGGGGCACGGCGGACTCCCTGTC
GTACGCGGGTTCGACGGTCGGTGCGGCTGTGAGGCTAACAAAGCGCCGGGGGAACCGGGAC
AGCCCCGTTGACCTTCCCCTTCGGTCAGGCCCCAGCATCGGTGGCGGACGACGAGACGCG
CGAGGTGCGCATGGAAGTCTGACCATCGG

>*Saccharothrix espanaensis* (sesp):BN6_40700 Protein phosphatase (N)

GCTCTACGCCCCGGTGATCAGCCCCACGCTGGAGATCGGCGTGGCGGCCCTCGTCTCGGC
CGCCCCGACCTGGCTGCCGGTGACCGCCGGCTAGGGTGGGCGGCATGGGGGAACGAGAGA
TCCAGGAAATCCGGATCGGCGTCTACGCCACCGAGGAACAGGCCCGGGAGCTGGTCGAGC
GGTTCATGCTCGTGCTCTGCCCCGACCCGGAGCACGCCGGGCCGTGCCCGGTGCCGTGGA
GCATCGGGCTCGACCCGGCGAGGCGCTGACCGACGACCCGTACCCGGGGCTGGTCGAGC
AGTTCGGATCGAGCACGGCGAGGGTTGACCTTACCCCCGGGGCAAGCCGCACGGTGGTG
GCAGCCGGGCGTGGCGCCCGGTGCGGGGAAGGGGTGGGGGAGTGGAAGTCTCACCATCGG
CGAGTTCGCGCGGGCGTCACGGCTCTCGCC

MerR putativo (sco7698)

>*Streptomyces coelicolor* (sco):SC07698 SC1A4.06c; MerR family transcriptional regulator (N)

GGGCAGCATGCGCAGCAGCCAGCGGGAGGTGATCTCCTGCATCTGCGGGACGGACTTGGT
GGTGCTGGCGAGGTTGCGGGCAGCCGCGGTACCCAGGGACTGCTGCGGCGTCTCGGGTGG
GGTCTGAGCTTCCGGGATGCTGTGACGGACATCGGGAGGCCTTCTCCTTGACGACGGG
GAGACCGGCGCACACGGCTGCGCCGACGGGAGGTGCGGAGGGGGTGGACAACGAGCCGGA
GGGATCACGTGAATCCGTCCGCCTTCAGAAAGCTAGCTGGTGAACGGCCGCATCCACCA
AGGTGCCGGGAGGCTTACCCCGAAGCAGTGACAATCGGTGGAATGCGGTTTATCGGCCCG
TCGGTCGAGATTGCTCTGCGAGAGAGGTCTGGACCCTCACGTGGCGTCAGGCGGCATAGT
CGGGGCCGTGGAGGATCACTGGACCGTGGG

>*Streptomyces lividans* (slv):SLIV_00810 MerR family transcriptional regulator (N)

GGGCAGCATGCGCAGCAGCCAGCGGGAGGTGATCTCCTGCATCTGCGGGACGGACTTGGT
GGTGCTGGCGAGGTTGCGGGCAGCCGCGGTACCCAGGGACTGCTGCGGCGTCTCGGGTGG
GGTCTGAGCTTCCGGGATGCTGTGACGGACATCGGGATGCCTTCTCCTTGACGACGGG
GAGACCGGCGCACACGGCTGCGCCGACGGGAGGTGCGGAGGGGGTGGACAACGAGCCGGA
GGGATCACGTGAATCCGTCCGCCTTCAGAAAGCTAGCTGGTGAACGGCCGCATCCACCA
AGGTGCCGGGAGGCTTACCCCGAAGCAGTGACAATCGGTGGAATGCGGTTTATCGGCCCG
TCGGTCGAGATTGCTCTGCGAGAGAGGTCTGGACCCTCACGTGGCGTCAGGCGGCATAGT
CGGGGCCGTGGAGGATCACTGGACCGTGGG

>*Streptomyces violaceusniger* (svl):Strvi_3355 MerR family transcriptional regulator (N)

CCATCGGCGACTGACGTGAGGGCGTGGTGAGTACCGGGATGCTACCGGGCTGGATGCGG
CCGAGCGCCGGGCACTGTTGCTCACGAGCACGCGCATCTGGCCCGCCGCCACCATC
GGTTCCTGCTACCGTGCAGCTCGCGGCGCGGGCCAACCCGCGACTTCGGGAGTCGTTTT
GGAGCGGGCATCGTGATCAATATCAGTGACTTTTGGGTTCTGGCACAGATCTTGGGGAGT
GGTTCGCGGAGGGTTACTGAAGCAGGATCATCTTTCGGGAGCAGTTTGAATCCGGCGCACCC
GTAGGGCTCTTGAGCAGGGCCCTTGAGTAGGGCTCTTGACCCTCACGTACGTCAGGCTG

CATAGTCGGTGCCGTGGAAGATCACTGGACTGTGGGACGCGTGGCCGAGCTGGCCGGCGT
GAGTGTCCGCACGCTGCATCACTATGACGA

>*Streptomyces davawensis* strain JCM (sdv):BN159_0549 transcriptional
regulator, MerR family (N)

GAACGCGACCCGGAAGCGGACCACGGACCGTGGTGGCATGCCAGTGGATCCCGTTTCGCT
TTCGACGGCGCAGGGGACTACCTCGTCATCGACCAGCGCCCGTCCCGCCGCCGCGGAAGG
ATCGGCAACGCCGATCACGAAACGGGATGCTCCTTCTCACCGCACCCGATGTGGGCATCC
CTCCCGGCCCTCCTGGAGTCAACGGCCACGTCTTGGAGACCGGCGAACCGCTGGACGGC
TATGCACCTCTCGCGGTGGACGAGGACGAGCTGGACTGGGAGATCTACTGAGGCCGCTCG
ACGAGGCCGTTTCATCAGCGGGGGACCGTGACGTACAAGATGACTTGACCCTCACGTGAC
GTCAGGCTGCATAGTCGATGCCGTGGAGGATCACTGGACCGTGGGACGCGTGGCCGAGCT
GGCCGACGTGAGCGTGCGCACGCTGCATCA

>*Streptomyces albidoflavus* strain J1074 (salb):XNR_2053 MerR-family
transcriptional regulator (N)

AGCGACTTCGGCAAGGCGCTCTGCGTCCAGTACGGCACCCGCGCACATCGTGGCGGTGCCG
GTGGAGGCGGGGCCCCGGCGGGGCGCCCGTGCCGCCGAGTTCGTCAACACCGGGCTGCC
GAGTTCGTCCGCTGCCTGGCCCTGCTGGCCCGCATGTGGCGGCTGCGCTTCGGCCTCAAC
CAGGAACAGGCCGCGCCGCTGGACGGTCGACTTCCAGGCCAGCTGGCCGCCCTCGACCCG
GCGGCGCTCGGCTCGCCGGAGAACTGGTGGTCCGTGGTCCCTGGAGCAGATGTGGGACGGG
CTCTTCTGACCCCGGCCCGCCGCTGAACCCGCCAGGCCCGCCGTACGCGCACCCGCTACG
GGGGCCCGCCTTGACCCTGACGTGACGTGACGTCAGGCGGCACCGTGGCAGGCGTGGAGGAACA
CTGGACCGTGGGACGCGTCGCCGAGCTGGC

>*Salinispora arenicola* (saq):Sare_3670 MerR family transcriptional
regulator (N)

ACAGCGCTCGACGAGCCGCCACAGCGGCAGCACCCGCGCCGGGCGCAGGGCCAGGGCAG
CCGCCAAGGCACGATGCCGTGTCACCAACTCGGTCCGGCCGCGCGGTCCGATCACTT
CGACGCCGCCGAGAATATTGACCTCAACACCCGACATCATCGACCTCTCCCGCTAGGGCA
GCCAGGCCGTTGCGGCTTCGGACGAGTTGGCACCGATATAGCGAAAGCTCACTGCCTCC
GAGACCAACCCTCGACCCAAGGATAGGTAAGGACCGGCTGGGGTGGGCGGCTAGCGCTGG

TACCGGACAGTCCAGGTCACAGCGGGCGGCACATCACCTTGTGCTTGCCCCTCACGTAGC
GGCATGTCCCATAGTCGATGTTGTGGCGGATCACCTGACTGTGGGGCAAGCGGCCGAGCT
GGCCGGTGTAAACCGTCCGCACACTGCATCA

>*Salinispora tropica* (stp):Strop_1012 type 11 methyltransferase (N)

GTGATCGATCAGGTGGTTGAGCTTCGGTGCTATCCGGTAGCCCGGATCCGGTACTCTGAC
CTGCGCAGATGCACAACCGGCGGACTGCTGCAAACCTCTGCCGAATCCAGGCCCGGAGAG
CGGCTGTGACCTGCGACTTAAGGTTTCAGGTCGCTCATCACCCCTGGAGGGATCGCAACAC
CGCCGACAACGGCGCCTGGACCGTCGACCCAGGTCGCTCATCACCCCTGGAGGGATCGCA
ACTTCGGCCGGGCGAGGAGCACGATCACCGGCAGGTCCGGTCGCTCATCACCCCTGGAGG
GATCGCAACAACCTGGTCGGGGAGTGAGCAGTCACATCCGCAGTGCGGGTCGCTCATCACC
CCTGGAGGGATCGCAACCAGCACCTGCCGGCAGGTGGATGATGACGCCCCAGTCGTCCCT
CATCTCCCTGGAGGGATCGCAGTGGGGTGC

>*Kitasatospora setae* (ksk):KSE_36880 putative MerR family transcriptional
regulator (N)

CCCGACCGGGTCCGGGCCCTCGTCGGCGGCTTCGGCTCGCGGCCCGGCCGGCTGCCGTCC
ATCCCCGGGAGCACCGGTTTCGCAGGCGGCCGGGTGCGCCGGCTCGCCGACCCCGGGGGC
GAGGTCATCGTCGAGCGGCCGGTCCGGCTTCGACGAGGCCGAGCGGTCGTACGGTGCCCCG
ATCCGGCAGGCCCGTTCCCGGTCGAGCTGTTACCCGGGTCTACGCCGACGGCCTGGAC
GCCCCGACCCGGGCACCGGCCGGCTGAACCGCCCGACGCGCCGGCGGGCGCCCCGGGCAT
CCGGGCATCCGGGCATCCGGGCATCCGGGCATCCGGGCATCCGGGCATCCGGGCATCCGG
GCTTGACCCTGACACCGTGTGATGCCGGATAGTCACCGGCGTGGAAAGAGCACGAACGACT
GACCGTGGGGCGGGTCGCCGAGCTGTCCGG

>*Streptomyces fulvissimus* (sfi):SFUL_6678 Transcriptional regulator, MerR
family (N)

GAGAGGTGTTCTCCGCCTACGGCTGTGACGGCGATGTCCACTGGACACCGGAAGCTGTAC
GGGAATGGTGGCGGACCGGGCCCCGGTTCACGGCGTATCTGGCAGCCCGGCGCCCCGGTCT
GGGAGGCCGACGACGAGAAGTCGGGCCAGGGCACGGCGGCTGCGGCGGAAGCCTACGCGG
CGTACCTCGACGGAGAAGTGGCCGCGCATCTCCGGGCCTATCTTCTGGCTCGACGAGC
GGCGCTCGCCCACGGCCGCGGACCGGCTGCCGAGCTCTGACCGGGCCGGCCAACCTCTG

GCGACGCGGGCGGTGGAGCCGTGCGCGGTTTCCGGGGCGGCGCGCTTGACCCTCACGTGGC
GTGATGCCGCACAGTCTGTGCCATGGAGGAGCAACTGACCGTGGGGCGCGTGGCCGAACT
GGCCGGCGTGAGCGTCCGCACGCTGCATCA

>*Verrucosipora maris* (vma):VAB18032_11850 MerR family transcriptional
regulator (N)

ATCGACTACATCGAGTTCACGGTCACCGACCTGGCCGAGGCCAAGCGGTTCTACGCCGAA
GCGTTCGGTTGGCAGTTCACCGACTACGGCACGGCGTACGCCGGCATCCGGGGCGGTTCC
GGCGCTGAGGTGGGCGGCCTGCGTCAGGAGCAGCAGGCACGCACGGGGCGGCGGTCCGTTG
GTGCTGCTCTACTCGGCCGATTTGGAGCAGAGCGTCGAGGCGGTGAGAAGGCCGGTGGC
ACGGTGGTGGCGGGGCCGTACGAATTCCCCGGTGGTCGTCGCTTCCACTTCACCGATCCG
AGCGGGAACGAGCTGGGCGTCTGGGCCGAGGCGTAGCCCTGCGGATGTCGCCGGCGGAAC
GCTTGCTCCTCACGTGGCGTCAGGTACATAGTCGGTGGCGTGGATGAGCTCCTGACCGT
CGGGCGGGTGGCGCGGTTGACCGGCGTCAG

>*Kribbella flavida* (kfl):Kfla_4010 MerR family transcriptional regulator
(N)

GCGAGCGTTCCGTCACCGTGAGTGTCCGTCACGGCTGTCCACCGAACCAAGCCACGACCGC
CGTACTTCTTGTGCACGGCCTGCTTCGACACTCCCAGCGCCTGGGCGATCTCCGTCCAGG
TCACTCCCCGGTTGCGGGCGCGGCGGACGAGCACCCCTTCCAGCCGCTCCGCCTCCTTGC
GAAGACGCGCCGTCGCCGCCAAGGCGGTACCGGATCCTCGTCCGAGATCGCCAGCGTCA
AGCTGGTCAGCCGCCGAGATCCATGCGTCAACCTTAGTTGACCTCCGGTCCACGGTCAA
CCAAAGTTGACCCGCGCCCGTCCAGCGCCGAGATCGGGCTGGAGTCCGTTGCCACCCAGC
GCTTGACCCTCACGTGGCGTCATGCCGAGAGTCCCTGGCATGGAGCAACGCCTGACCGT
GGGACGTGTGGCCGAGCTGACCGGGGTGAG

APÉNDICE 3

Genes blanco de los reguladores transcripcionales dentro del conjunto genes dependientes de la Glk

ArgR (sco1576)

Tabla 4. Genes blanco predichos de ArgR involucrados en el metabolismo del carbono

Gen	Anotación
sco3474	sugar kinase
sco2778	hmgL, hydroxymethylglutaryl-CoA lyase
sco3484	sugar-binding protein
sco3473	Aldolase
sco2779	acdH, acyl-CoA dehydrogenase
sco1815	fabG, 3-oxoacyl-ACP reductase
sco2776	accD1, acetyl/propionyl CoA carboxylase subunit beta
sco3475	galactonate dehydratase
sco6435	hypothetical cupin (mannose-6-phosphate isomerase)
sco6285	hypothetical acyl CoA carboxylase epsilon subunit
sco2126	Glucokinase
sco4368	lipase
sco6282	3-oxoacyl-ACP reductase

Tabla 5. Genes blanco predichos de ArgR involucrados en el metabolismo del nitrógeno

Gen	Anotación
sco1579	argJ; bifunctional ornithine acetyltransferase/N-acetylglutamate synthase
sco7036	argG, argininosuccinate synthase
sco1578	argB, acetylglutamate kinase
sco5976	arcB, ornithine carbamoyltransferase
sco5676	gabT; 4-aminobutyrate aminotransferase
sco6279	diaminobutyrate-pyruvate aminotransferase
sco5776	gluB; glutamate binding protein
sco4947	nitrate reductase subunit alpha NarG3
sco4950	nitrate reductase subunit gamma NarI3

Tabla 6. Genes blanco predichos de ArgR con función en membrana

Gen	Anotación
sco0555	membrane-bound oxidoreductase
sco2296	hypothetical membrane protein
sco2464	ABC transporter
sco3483	integral membrane transport protein
sco7399	binding-protein-dependent transport lipoprotein
sco3089	ABC transporter ATP-binding protein
sco0973	hypothetical membrane protein
sco3958	ABC transporter ATP-binding protein
sco2930	permease membrane protein
sco3956	ABC transporter ATP-binding protein
sco2306	ABC transporter
sco3090	ABC transporter
sco4004	small membrane protein
sco6278	integral membrane transport protein
sco1550	small membrane protein
sco3957	hypothetical membrane protein
sco6509	hydrophobic protein
sco3985	hypothetical ABC transporter, permease/ATP binding protein
sco5774	gluD; glutamate permease

Tabla 7. Genes blanco predichos de ArgR anotados como reguladores transcripcionales

Gen	Anotación
sco7698	MerR family transcriptional regulator
sco5025	MerR family transcriptional regulator
sco1576	argR, arginine repressor
sco3413	tipA; transcriptional regulator
sco3390	two component sensor kinase
sco3264	GntR family transcriptional regulator
sco6429	Predicted two-component system sensor protein
sco4005	RNA polymerase sigma factor
sco6433	Predicted transcriptional regulator (43%)
sco3986	GntR family transcriptional regulator
sco6283	hypothetical NmrA family protein

Tabla 8. Genes blanco predichos de ArgR involucrados en el metabolismo secundario

Gen	Anotación
sco6275	type I polyketide synthase
sco0489	hypothetical MbtH protein
sco6274	type I polyketide synthase

Tabla 9. Genes blanco predichos de ArgR involucrados en respuesta a estrés

Gen	Anotación
sco6164	hypothetical molecular chaperona DnaK
sco4903	hypothetical phage shock protein

Tabla 10. Genes blanco predichos de ArgR con diversas funciones

Gen	Anotación
sco1088	oxidoreductase
sco0556	hypothetical esterase
sco7586	oxidoreductase
sco3476	short-chain dehydrogenase
sco3477	dehydrogenase
sco3472	transposase remnant
sco5026	hypothetical methyltransferase type 11
sco0138	short chain dehydrogenase
sco6277	epoxide hydrolase
sco3918	hypothetical NUDIX hydrolase
sco6276	hypothetical FAD-binding monooxygenase
sco2986	hypothetical Ohr subfamily peroxiredoxin
sco6434	oxidoreductase
sco5285	ATP-dependent Lon protease
sco7643	Putative integron gene cassette protein
sco4173	hypothetical sulfur reduction protein DsrE
sco6431	peptide synthase
sco3268	Putative secreted protain. Predicted inorganic polyphosphate/ATP-NAD kinase

Tabla 11. Genes blanco predichos de ArgR anotados como proteínas hipotéticas

Gen	Anotación
sco1089	hypothetical protein
sco5536	hypothetical protein
sco1713	hypothetical protein
sco4317	hypothetical protein
sco3987	hypothetical protein
sco3265	hypothetical protein

GntR putativo (sco3264)

Tabla 12. Genes blanco predichos de sco3264 involucrados en el metabolismo del carbono

Gen	Anotación
sco2778	hydroxymethylglutaryl-CoA lyase
sco2779	short/branched chain acyl-CoA dehydrogenase
sco3476	2-deoxy-D-gluconate 3-dehydrogenase [EC:1.1.1.125]
sco3478	D-3-phosphoglycerate dehydrogenase [EC:1.1.1.95]
sco1087	threonine aldolase [EC:4.1.2.5]
sco1815	3-oxacyl-ACP reductase
sco3474	sugar kinase
sco3475	galactonate dehydratase
sco3481	hypothetical glycosyl hydrolase
sco3473	2-dehydro-3-deoxyphosphogluconate aldolase / (4S)-4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase
sco2126	Glucokinase
sco6285	hypothetical acyl-CoA carboxilase epsilon subunit
sco5776	gluB; glutamate binding protein

Tabla 13. Genes blanco predichos de sco3264 involucrados en el metabolismo del nitrógeno

Gen	Anotación
sco1578	acetylglutamate kinase
sco1579	argJ; bifunctional ornithine acetyltransferase/N-acetylglutamate synthase
sco5976	arcB, ornithine carbamoyltransferase
sco1570	argH, SCL24.06c; argininosuccinate lyase (EC:4.3.2.1);

Gen	Anotación
sco5676	gabT; 4-aminobutyrate aminotransferase
sco6436	methionyl-tRNA synthetase

Tabla 14. Genes blanco predichos de sco3264 con función en membrana

Gen	Anotación
sco3484	multiple sugar transport system substrate-binding protein
sco2464	ABC transporter
sco3411	Hypothetical membrane-associated protein
sco3483	multiple sugar transport system permease protein
sco2296	hypothetical membrane protein
sco7587	hypothetical membrane protein
sco6509	hydrophobic protein
sco4852	hypothetical membrane protein
sco3956	ABC-2 type transport system ATP-binding protein
sco2839	lipoprotein
sco3719	small membrane protein
sco3717	potassium-transporting ATPase subunit B
sco5774	gluD; glutamate permease
sco3959	hypothetical membrane protein
sco5775	gluC; glutamate permease
sco3957	hypothetical membrane protein
sco7399	iron complex transport system substrate-binding protein
sco6278	integral membrane transport protein
sco2306	ABC-2 type transport system permease protein
sco3967	hypothetical membrane protein
sco3089	putative ABC transport system ATP-binding protein
sco5367	ATP synthase subunit A

Tabla 15. Genes blanco predichos de sco3264 anotados como reguladores transcripcionales

Gen	Anotación
sco7530	Regulatory protein MerR
sco1576	ArgR, transcriptional regulator of arginine metabolism
sco3264	GntR family transcriptional regulator

Gen	Anotación
sco4261	LuxR family transcriptional regulator
sco6433	Predicted transcriptional regulator (43%)
sco3986	GntR family transcriptional regulator
sco0016	Predicted DeoR family transcriptional regulator (36%)
sco6283	hypothetical NmrA family of transcriptional regulator

Tabla 16. Genes blanco predichos de sco3264 involucrados en el metabolismo secundario

Gen	Anotación
sco0489	hypothetical MbtH protein

Tabla 17. Genes blanco predichos de sco3264 involucrados en respuesta a estrés

Gen	Anotación
sco2930	osmoprotectant transport system permease protein
sco4903	hypothetical phage shock protein

Tabla 18. Genes blanco predichos de sco3264 con diversas funciones

Gen	Anotación
sco0138	short chain dehydrogenase
sco5839	hypothetical peptidase
sco0556	hypothetical esterase
sco3480	racemase
sco5026	hypothetical methyltransferase type 11
sco1088	oxidoreductase
sco3477	dehydrogenase
sco2986	Hypothetical Ohr subfamily peroxiredoxin
sco7643	Putative integron gene cassette
sco4173	hypothetical sulfur reduction protein DsrE
sco4174	hypothetical pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase
sco6277	epoxide hydrolase
sco6434	oxidoreductase
sco3918	hypothetical NUDIX hydrolase
sco6268	histidine kinase

Gen	Anotación
sco5285	ATP-dependent Lon protease
sco7676	ferredoxin
sco0863	hypothetical peptidase
sco6431	peptide synthase

Tabla 19. Genes blanco predichos de sco3264 anotados como proteínas hipotéticas

Gen	Anotación
sco1089	hypothetical protein
sco5536	hypothetical protein
sco4317	hypothetical protein
sco1713	hypothetical protein
sco5521	hypothetical protein
sco3263	hypothetical protein
sco3983	hypothetical protein
sco3152	hypothetical protein
sco3988	hypothetical protein

TipA (sco3413)

Tabla 20. Genes blanco predichos de sco3413 involucrados en el metabolismo del carbono

Gen	Anotación
sco3474	sugar kinase

Tabla 21. Genes blanco predichos de sco3413 con función en membrana

Gen	Anotación
sco3483	integral membrane transport protein
sco0555	membrane-bound oxidoreductase
sco6509	hydrophobic protein
sco3958	ABC transporter ATP-binding protein

Tabla 22. Genes blanco predichos de sco3413 anotados como reguladores transcripcionales

Gen	Anotación
sco3413	tipA; transcriptional regulator
sco7698	MerR family transcriptional regulator
sco7530	MerR family transcriptional regulator
sco5025	MerR family transcriptional regulator
sco3390	two component sensor kinase
sco3264	GntR family transcriptional regulator

Tabla 23. Genes blanco predichos de sco3413 con diversas funciones

Gen	Anotación
sco0138	short chain dehydrogenase
sco0556	hypothetical esterase
sco7586	Oxidoreductase
sco6431	peptide synthase
sco6268	histidine kinase
sco0863	hypothetical peptidase
sco3918	hypothetical NUDIX hydrolase
sco0498	peptide monooxygenase

Tabla 24. Genes blanco predichos de sco3413 anotados como proteínas hipotéticas

Gen	Anotación
sco3987	hypothetical protein
sco3263	hypothetical protein
sco3265	hypothetical protein

GntR putativo (sco3986)

Tabla 25. Genes blanco predichos de sco3986 involucrados en el metabolismo del carbono

Gen	Anotación
sco3484	sugar-binding protein
sco3481	hypothetical glycosyl hydrolase
sco1815	3-oxacyl-ACP reductase

Gen	Anotación
sco2776	accD1, acetyl/propionyl CoA carboxylase subunit beta
sco3475	galactonate dehydratase
sco3138	galT, galactose-1-phosphate uridylyltransferase
sco2779	acdH, acyl-CoA dehydrogenase
sco3474	sugar kinase
sco3473	Aldolase
sco2778	hydroxymethylglutaryl-CoA lyase
sco2126	Glucokinase
sco6282	3-oxoacyl-ACP reductase
sco5776	gluB; glutamate binding protein

Tabla 26. Genes blanco predichos de sco3986 involucrados en el metabolismo del nitrógeno

Gen	Anotación
sco1579	argJ; bifunctional ornithine acetyltransferase/N-acetylglutamate synthase
sco1577	argD; acetylornithine aminotransferase
sco7036	argG, argininosuccinate synthase
sco5676	gabT; 4-aminobutyrate aminotransferase
sco5976	arcB, ornithine carbamoyltransferase
sco1570	argininosuccinate lyase
sco1580	argC; N-acetyl-gamma-glutamyl-phosphate reductase
sco1578	argB, acetylglutamate kinase
sco4950	nitrate reductase subunit gamma NarI3
sco2528	leuA, 2-isopropylmalate synthase
sco6436	tRNA synthetase

Tabla 27. Genes blanco predichos de sco3986 con función en membrana

Gen	Anotación
sco2463	ABC transporter
sco2464	ABC transporter
sco3483	integral membrane transport protein
sco7587	hypothetical membrane protein
sco0555	membrane-bound oxidoreductase
sco2296	hypothetical membrane protein

Gen	Anotación
sco7399	binding-protein-dependent transport lipoprotein
sco6278	integral membrane transport protein
sco6509	hydrophobic protein
sco3956	ABC transporter ATP-binding protein
sco5775	gluC; glutamate permease
sco2839	lipoprotein
sco3717	potassium-transporting ATPase subunit B
sco2306	ABC-2 type transport system permease protein
sco2930	permease membrane protein
sco5774	gluD; glutamate permease
sco1550	small membrane protein
sco3719	small membrane protein
sco4004	small membrane protein
sco5367	atpB; F0F1 ATP synthase subunit A

Tabla 28. Genes blanco predichos de sco3986 anotados como reguladores transcripcionales

Gen	Anotación
sco5025	MerR family transcriptional regulator
sco1576	argR, arginine repressor
sco3413	tipA; transcriptional regulator
sco7530	MerR family transcriptional regulator
sco3986	GntR family transcriptional regulator
sco6288	regulatory protein (SARP)
sco3264	GntR family transcriptional regulator
sco4261	response regulator
sco4005	RNA polymerase sigma factor
sco6283	hypothetical NmrA family of transcriptional regulator
sco6266	ScbA protein

Tabla 29. Genes blanco predichos de sco3986 involucrados en el metabolismo secundario

Gen	Anotación
sco6273	type I polyketide synthase

Gen	Anotación
sco6274	type I polyketide synthase

Tabla 30. Genes blanco predichos de sco3986 con diversas funciones

Gen	Anotación
sco5839	hypothetical peptidase
sco1088	oxidoreductase
sco0138	short chain dehydrogenase
sco3476	short-chain dehydrogenase
sco7262	hypothetical NAD(P)H-dependent FMN reductase
sco5026	hypothetical methyltransferase type 11
sco7586	Oxidoreductase
sco3478	Dehydrogenase
sco3477	dehydrogenase
sco0556	hypothetical esterase
sco3480	racemase
sco7676	ferredoxin
sco5285	ATP-dependent Lon protease
sco7799	transposase
sco6272	FAD-binding protein
sco4368	lipase
sco6431	peptide synthase
sco6434	oxidoreductase
sco0498	peptide monooxygenase
sco6277	epoxide hydrolase
sco3268	Putative secreted protain. Predicted inorganic polyphosphate/ATP-NAD kinase

Tabla 31. Genes blanco predichos de sco3986 anotados como proteínas hipotéticas

Gen	Anotación
sco5536	hypothetical protein
sco1089	hypothetical protein
sco3985	hypothetical protein
sco4852	hypothetical protein
sco3918	hypothetical protein

Gen	Anotación
<i>sco4851</i>	hypothetical protein
<i>sco6285</i>	hypothetical protein
<i>sco3987</i>	hypothetical protein
<i>sco6433</i>	hypothetical protein
<i>sco4175</i>	hypothetical protein
<i>sco6435</i>	hypothetical protein
<i>sco3988</i>	hypothetical protein
<i>sco1713</i>	hypothetical protein
<i>sco4054</i>	hypothetical protein
<i>sco3959</i>	hypothetical protein
<i>sco3982</i>	hypothetical protein
<i>sco3983</i>	hypothetical protein
<i>sco0863</i>	hypothetical protein
<i>sco4317</i>	hypothetical protein
<i>sco4903</i>	hypothetical protein
<i>sco3957</i>	hypothetical protein
<i>sco0016</i>	hypothetical protein
<i>sco3263</i>	hypothetical protein
<i>sco3265</i>	hypothetical protein
<i>sco3152</i>	hypothetical protein
<i>sco0973</i>	hypothetical protein
<i>sco4174</i>	hypothetical protein
<i>sco2986</i>	hypothetical protein
<i>sco0489</i>	hypothetical protein
<i>sco7643</i>	hypothetical protein
<i>sco3967</i>	hypothetical protein
<i>sco6429</i>	hypothetical protein
<i>sco4173</i>	hypothetical protein
<i>sco0861</i>	hypothetical protein
<i>sco3266</i>	hypothetical protein

LuxR putativo (*sco4261*)

Tabla 32. Genes blanco predichos de sco4261 involucrados en el metabolismo del carbono

Gen	Anotación
<i>sco3138</i>	galT, galactose-1-phosphate uridylyltransferase
<i>sco2779</i>	acdH, acyl-CoA dehydrogenase
<i>sco1815</i>	fabG, 3-oxacyl-ACP reductase
<i>sco3481</i>	Hypothetical glycosyl hydrolase
<i>sco6435</i>	hypothetical cupin

Tabla 33. Genes blanco predichos de sco4261 involucrados en el metabolismo del nitrógeno

Gen	Anotación
<i>sco1570</i>	argH, argininosuccinate lyase
<i>sco5976</i>	arcB, ornithine carbamoyltransferase
<i>sco5676</i>	gabT; 4-aminobutyrate aminotransferase
<i>sco4293</i>	threonine synthase
<i>sco6279</i>	diaminobutyrate-pyruvate aminotransferase

Tabla 34. Genes blanco predichos de sco4261 con función en membrana

Gen	Anotación
<i>sco2464</i>	ABC transporter
<i>sco7587</i>	hypothetical membrane protein
<i>sco2463</i>	ABC transporter
<i>sco2306</i>	ABC transporter
<i>sco3111</i>	ABC transporter ATP-binding protein
<i>sco3958</i>	ABC transporter ATP-binding protein
<i>sco3957</i>	hypothetical membrane protein
<i>sco5367</i>	atpB; F0F1 ATP synthase subunit A

Tabla 35. Genes blanco predichos de sco4261 anotados como reguladores transcripcionales

Gen	Anotación
<i>sco7530</i>	MerR family transcriptional regulator

Gen	Anotación
sco5025	MerR family transcriptional regulator
sco4261	LuxR family transcriptional regulator
sco0016	Predicted DeoR family transcriptional regulator (36%)
sco6288	regulatory protein (SARP)

Tabla 36. Genes blanco predichos de sco4261 involucrados en respuesta a estrés

Gen	Anotación
sco6164	hypothetical molecular chaperona DnaK

Tabla 37. Genes blanco predichos de sco4261 con diversas funciones

Gen	Anotación
sco3477	dehydrogenase
sco3476	short-chain dehydrogenase
sco3480	racemase
sco6277	epoxide hydrolase
sco2986	hypothetical Ohr subfamily peroxiredoxin
sco7676	ferredoxin
sco4174	hypothetical pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase
sco0863	hypothetical peptidase
sco4173	hypothetical sulfur reduction protein DsrE
sco7643	Putative integron gene cassette
sco6268	histidine kinase

Tabla 38. Genes blanco predichos de sco4261 anotados como proteínas hipotéticas

Gen	Anotación
sco1089	hypothetical protein
sco1713	hypothetical protein
sco4851	hypothetical protein
sco3988	hypothetical protein
sco3152	hypothetical protein
sco3263	hypothetical protein

MerR putativo (*sco5025*)

Tabla 39. Genes blanco predichos de sco5025 involucrados en el metabolismo del carbono

Gen	Anotación
<i>sco3481</i>	hypothetical glycosyl hydrolase
<i>sco4368</i>	Lipase

Tabla 40. Genes blanco predichos de sco5025 involucrados en el metabolismo del nitrógeno

Gen	Anotación
<i>sco4950</i>	nitrate reductase subunit gamma NarI3
<i>sco4947</i>	nitrate reductase subunit alpha NarG3
<i>sco6436</i>	tRNA synthetase

Tabla 41. Genes blanco predichos de sco5025 con función en membrana

Gen	Anotación
<i>sco2296</i>	hypothetical membrane protein
<i>sco7399</i>	binding-protein-dependent transport lipoprotein
<i>sco2306</i>	ABC transporter
<i>sco3967</i>	hypothetical membrane protein
<i>sco3089</i>	ABC transporter ATP-binding protein
<i>sco4004</i>	small membrane protein
<i>sco5775</i>	gluC; glutamate permease

Tabla 42. Genes blanco predichos de sco5025 anotados como reguladores transcripcionales

Gen	Anotación
<i>sco5025</i>	MerR family transcriptional regulator
<i>sco3413</i>	tipA; transcriptional regulator
<i>sco7698</i>	MerR family transcriptional regulator
<i>sco4261</i>	LuxR family transcriptional regulator
<i>sco0016</i>	hypothetical DeoR family transcriptional regulator
<i>sco2513</i>	Predicted XRE family transcriptional regulator
<i>sco4005</i>	RNA polymerase sigma factor

Gen	Anotación
sco6433	Predicted transcriptional regulator

Tabla 43. Genes blanco predichos de sco5025 involucrados en el metabolismo secundario

Gen	Anotación
sco0489	hypothetical MbtH protein

Tabla 44. Genes blanco predichos de sco5025 con diversas funciones

Gen	Anotación
sco5839	hypothetical peptidase
sco0556	hypothetical esterase
sco3480	racemase
sco1088	oxidoreductase
sco3476	short-chain dehydrogenase
sco6434	Oxidoreductase
sco0863	hypothetical peptidase
sco0861	hypothetical secreted protein
sco2986	hypothetical Ohr subfamily peroxiredoxin
sco3268	Putative secreted protein. Predicted inorganic polyphosphate/ATP-NAD kinase
sco4174	hypothetical pyridine nucleotide-disulfide oxidoreductase
sco0090	transposase
sco6272	FAD-binding protein

Tabla 45. Genes blanco predichos de sco5025 anotados como proteínas hipotéticas

Gen	Anotación
sco5536	hypothetical protein
sco3152	hypothetical protein
sco3265	hypothetical protein
sco3266	hypothetical protein

SARP putativo (sco6288)

Tabla 46. Genes blanco predichos de sco6288 involucrados en el metabolismo del carbono

Gen	Anotación
sco3473	aldolase
sco2779	acdH, acyl-CoA dehydrogenase
sco3481	hypothetical glycosyl hydrolase
sco6285	hypothetical acyl CoA carboxylase epsilon subunit

Tabla 47. Genes blanco predichos de sco6288 involucrados en el metabolismo del nitrógeno

Gen	Anotación
sco7036	argG, argininosuccinate synthase
sco1577	argD; acetylornithine aminotransferase
sco1580	argC; N-acetyl-gamma-glutamyl-phosphate reductase
sco2528	leuA, 2-isopropylmalate synthase
sco4950	nitrate reductase subunit gamma NarI3
sco6279	diaminobutyrate-pyruvate aminotransferase
sco4293	threonine synthase

Tabla 48. Genes blanco predichos de sco6288 con función en membrana

Gen	Anotación
sco3719	small membrane protein
sco3959	hypothetical membrane protein
sco2306	ABC transporter
sco6509	hydrophobic protein
sco5774	gluD; glutamate permease

Tabla 49. Genes blanco predichos de sco6288 anotados como reguladores transcripcionales

Gen	Anotación
sco7698	MerR family transcriptional regulator
sco1576	argR, arginine repressor
sco6288	regulatory protein (SARP)

Gen	Anotación
sco2513	Predicted XRE family transcriptional regulator

Tabla 50. Genes blanco predichos de sco6288 involucrados en el metabolismo secundario

Gen	Anotación
sco6274	type I polyketide synthase

Tabla 51. Genes blanco predichos de sco6288 con diversas funciones

Gen	Anotación
sco3480	racemase
sco3476	short-chain dehydrogenase
sco0556	hypothetical esterase
sco6277	epoxide hydrolase
sco7676	ferredoxin
sco0498	peptide monooxygenase

Tabla 52. Genes blanco predichos de sco6288 anotados como proteínas hipotéticas

Gen	Anotación
sco1089	hypothetical protein
sco3263	hypothetical protein
sco3987	hypothetical protein

MerR putativo (sco7530)

Tabla 53. Genes blanco predichos de sco7530 involucrados en el metabolismo del carbono

Gen	Anotación
sco3474	sugar kinase

Tabla 54. Genes blanco predichos de sco7530 involucrados en el metabolismo del nitrógeno

Gen	Anotación
sco1577	argD; acetylornithine aminotransferase

Gen	Anotación
sco5676	gabT; 4-aminobutyrate aminotransferase
sco1087	threonine aldolase
sco6436	tRNA synthetase

Tabla 55. Genes blanco predichos de sco7530 con función en membrana

Gen	Anotación
sco3483	integral membrane transport protein
sco4852	Hypothetical membrane protein
sco3958	ABC transporter ATP-binding protein
sco3111	ABC transporter ATP-binding protein
sco2930	permease membrane protein

Tabla 56. Genes blanco predichos de sco7530 anotados como reguladores transcripcionales

Gen	Anotación
sco7530	MerR family transcriptional regulator
sco7698	MerR family transcriptional regulator
sco6429	hypothetical two-component system sensor protein
sco6288	regulatory protein (SARP)
sco6283	hypothetical NmrA family protein

Tabla 57. Genes blanco predichos de sco7530 con diversas funciones

Gen	Anotación
sco0138	short chain dehydrogenase
sco0556	hypothetical esterase
sco3487	hydrolase
sco6277	epoxide hydrolase
sco3982	hypothetical secreted protein
sco0861	hypothetical secreted protein
sco0498	peptide monooxygenase

Tabla 58. Genes blanco predichos de sco7530 anotados como proteínas hipotéticas

Gen	Anotación
sco3983	hypothetical protein
sco3988	hypothetical protein
sco3263	hypothetical protein

MerR putativo (sco7698)

Tabla 59. Genes blanco predichos de sco7698 involucrados en el metabolismo del carbono

Gen	Anotación
sco1815	fabG, 3-oxacyl-ACP reductase
sco2776	accD1; acetyl/propionyl CoA carboxylase subunit beta
sco3474	sugar kinase

Tabla 60. Genes blanco predichos de sco7698 involucrados en el metabolismo del nitrógeno

Gen	Anotación
sco1579	argJ; bifunctional ornithine acetyltransferase/N-acetylglutamate synthase
sco1578	argB; acetylglutamate kinase
sco1580	argC; N-acetyl-gamma-glutamyl-phosphate reductase

Tabla 61. Genes blanco predichos de sco7698 con función en membrana

Gen	Anotación
sco2296	hypothetical membrane protein
sco3411	hypothetical membrane protein
sco3089	ABC transporter ATP-binding protein
sco6278	integral membrane transport protein
sco3957	hypothetical membrane protein
sco4004	small membrane protein
sco3111	ABC transporter ATP-binding protein
sco5367	atpB; F0F1 ATP synthase subunit A

Tabla 62. Genes blanco predichos de sco7698 anotados como reguladores transcripcionales

Gen	Anotación
sco7698	MerR family transcriptional regulator
sco3413	tipA; transcriptional regulator
sco7530	MerR family transcriptional regulator
sco5025	MerR family transcriptional regulator
sco6433	Predicted transcriptional regulator (43%)
sco6429	hypothetical two-component system sensor protein
sco4261	LuxR family transcriptional regulator

Tabla 63. Genes blanco predichos de sco7698 con diversas funciones

Gen	Anotación
sco0556	hypothetical esterase
sco3487	Hydrolase
sco0138	short chain dehydrogenase
sco5026	hypothetical methyltransferase type 11
sco3477	dehydrogenase
sco0861	hypothetical secreted protein
sco6272	FAD-binding protein
sco6431	peptide synthase
sco0863	hypothetical peptidase
sco2839	lipoprotein

Tabla 64. Genes blanco predichos de sco7698 anotados como proteínas hipotéticas

Gen	Anotación
sco1089	hypothetical protein
sco3265	hypothetical protein
sco6509	hydrophobic protein
sco3987	hypothetical protein
sco3266	hypothetical protein

