

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

MARTINA HITOMI NAGANO

**GENES E FUNÇÕES POTENCIALMENTE RESPONSÁVEIS PELA
ACIDURICIDADE DE LACTOBACILLUS SPP PRESENTES EM SUPERFÍCIES
RADICULARES**

Porto Alegre

2021

MARTINA HITOMI NAGANO

**GENES E FUNÇÕES POTENCIALMENTE RESPONSÁVEIS PELA
ACIDURICIDADE DE LACTOBACILLUS SPP PRESENTES EM SUPERFÍCIES
RADICULARES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do Título de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Alex Arthur

Porto Alegre

2021

MARTINA HITOMI NAGANO

GENES E FUNÇÕES POTENCIALMENTE RESPONSÁVEIS PELA ACIDURICIDADE
DE LACTOBACILLUS SPP PRESENTES EM SUPERFÍCIES RADICULARES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do Título de Cirurgiã-Dentista.

Rodrigo Alex Arthur

Doutor em Odontologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Lina Naomi Hashizume

Doutora em Odontologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Sandra Liana Henz

Doutora em Odontologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família por estar sempre presente me apoiando e me dando todo o suporte para que eu conseguisse chegar nesse momento tão importante. Minha eterna gratidão por tudo que sempre fizeram e fazem para que eu consiga alcançar todos os meus objetivos. Muito obrigada por acreditarem em mim, vocês são o que eu tenho de melhor.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Rodrigo Alex Arthur, por todo ensinamento, dedicação e paciência durante esses últimos anos da minha graduação. Agradeço ao doutorando Heitor Sales de Barros Santos, pelos conhecimentos, conselhos e incentivos. Vocês são meus exemplos na profissão que escolhemos seguir.

Aos amigos que fiz durante a graduação, meus agradecimentos por todas trocas, risadas, conselhos e angústias que passamos juntos durante esses pouco mais que cinco anos.

Agradeço ao CNPq/Propesq e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS) pela bolsa de iniciação científica concedida.

Meus agradecimentos a todos que participaram, de uma forma ou de outra, dessa caminhada comigo. Muito obrigada.

RESUMO

Introdução: Os *Lactobacillus* spp são bactérias acidogênicas e acidúricas e estão dentre as principais bactérias cariogênicas associados ao avanço do processo cariioso. Muito do que se sabe sobre a aciduricidade de *Lactobacillus* spp deve-se aos estudos *in vitro* sendo escassos dados obtidos sob condições clinicamente relevantes. **Objetivo:** Identificar genes envolvidos na aciduricidade de *Lactobacillus* spp e potenciais funções atribuídas a esses genes por meio da análise do metranscriptoma de biofilme coletado de superfícies radiculares hígdas (SRS) ou de biofilme/dentina coletados de superfícies radiculares com lesão de cárie (RC). **Metodologia:** Bibliotecas genômicas foram construídas a partir do sequenciamento de RNA mensageiro isolado das amostras de biofilme (10 de SRS e 9 de RC utilizando Illumina HiSeq 2500). Os *reads* gerados pelo sequenciamento foram mapeados em relação aos 162 genomas encontrados nas amostras e o genoma do *L. paracasei* ATCC 334 foi utilizado como referência para identificação dos genes de tolerância ácida. O algoritmo DESeq2 foi utilizado para calcular o nível de expressão gênica diferencial entre as condições SRS e RC. **Resultados:** 15 genomas de *Lactobacillus* spp foram identificados sendo eles: *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. buchneri*, *L. crispatus*, *L. curvatus*, *L. casei*, *L. delbrueckii*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. johnsonii*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* e *L. salivarius*. Os *Lactobacillus* foram identificados em apenas 1 amostra de SRS (*L. fermentum*, *L. gasseri* e *L. paracasei*). Já para RC, em apenas 1 delas os *Lactobacillus* não foram identificados. Genes de tolerância ácida foram identificados em todos os genomas, variando de 87 (*L. plantarum*) até 180 (*L. paracasei*). A análise dos genomas mostrou um total de 653 genes de tolerância ácida diferencialmente expressos em RC. Tradução, estrutura ribossômica e biogênese, transporte de nucleotídeos e de aminoácidos foram as funções mais associadas a esses genes super-expressos. **Conclusão:** Apesar de uma grande quantidade de genes de tolerância ácida estar presente nos *Lactobacillus* spp, uma pequena porcentagem parece estar super-expressa em RC. Múltiplas funções estão envolvidas na tolerância ao ácido em *Lactobacillus* spp e funções espécie-específicas parecem também estar relacionadas com a sobrevivência de *Lactobacillus* spp em ambientes acidificados como o do biofilme cariogênico associado as superfícies radiculares com cárie.

Palavras-chave: *Lactobacillus*. Expressão gênica. Genoma. RNA mensageiro. Cárie radicular.

ABSTRACT

Introduction: *Lactobacillus* spp are acidogenic and aciduric bacteria and are among the main cariogenic bacteria associated with the advance of the carious process. Much of what is known about the aciduricity of *Lactobacillus* spp is due to in vitro studies, with little data obtained under clinically relevant conditions. **Objective:** Identify genes involved in the aciduricity of *Lactobacillus* spp and potential functions attributed to these genes by analyzing the biofilm metranscriptome collected from healthy root surfaces (SRS) or biofilm/dentin collected from root surfaces with caries lesions (RC). **Methods:** Genomic libraries were built from the sequencing of mRNA isolated from the biofilm samples (10 from SRS and 9 from RC using Illumina HiSeq 2500). The reads generated by the sequencing were mapped in relation to the 162 genomes found in the samples and the genome of *L. paracasei* ATCC 334 was used as a reference for the identification of acid tolerance genes. The DESeq2 algorithm was used to calculate the level of differential gene expression between the SRS and RC conditions. **Results:** 15 genomes of *Lactobacillus* spp were identified: *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. buchneri*, *L. crispatus*, *L. curvatus*, *L. casei*, *L. delbrueckii*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. johnsonii*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* and *L. salivarius*. *Lactobacillus* were identified in only 1 sample of SRS (*L. fermentum*, *L. gasseri* and *L. paracasei*). As for RC, in only 1 of them the *Lactobacillus* were not identified. Acid tolerance genes were identified in all genomes, ranging from 87 (*L. plantarum*) to 180 (*L. paracasei*). The analysis of the genomes showed a total of 653 acid tolerance genes differentially expressed in RC. Translation, ribosomal structure and biogenesis, transport of nucleotides and amino acids are the most associated with these overexpressed genes. **Conclusion:** Although a large number of acid tolerance genes are present in *Lactobacillus* spp, a small percentage appears to be overexpressed in CR. Multiple functions are involved in acid tolerance in *Lactobacillus* spp and species-specific functions also seem to be related to the survival of *Lactobacillus* spp in acidified environments such as that of the cariogenic biofilm associated with root surfaces with caries.

Keywords: *Lactobacillus*. Gene Expression. Genome. RNA Messenger. Root caries.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	08
1.1	MECANISMOS DE TOLERÂNCIA ÁCIDA EM LACTOBACILLUS spp	11
2	OBJETIVO	17
3	METODOLOGIA	18
3.1	SELEÇÃO DOS PACIENTES E COLETA DAS AMOSTRAS	18
3.2	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	18
3.3	PREPARO DAS AMOSTRAS	19
3.4	GENOMA E ANÁLISE DE LACTOBACILLUS	19
3.5	ANÁLISE DE DADOS	20
4	RESULTADOS	21
5	DISCUSSÃO	31
6	CONCLUSÃO	34
	REFERÊNCIAS	35
	APÊNDICE A - GENES DE TOLERÂNCIA ÁCIDA DIFERENCIALMENTE EXPRESSOS POR GENOMA DE LACTOBACILLUS SPP E FUNÇÕES ASSOCIADAS	40
	APÊNDICE B - ROTAS METABÓLICAS ASSOCIADAS AOS GENES DE TOLERÂNCIA AO ÁCIDO (SEGUNDO O BANCO DE DADOS KEGG)	67

1 INTRODUÇÃO

A cárie dentária é uma doença multifatorial que é caracterizada por um desequilíbrio físico-químico entre dente e saliva que é induzido pelo metabolismo do biofilme dental frequentemente exposto a carboidratos fermentáveis (PITTS; ZERO, 2016). O biofilme dental é um ecossistema formado por uma grande variedade bacteriana, sendo que algumas dessas bactérias possuem a capacidade de produzir ácidos em decorrência do metabolismo dos açúcares oriundos da dieta do hospedeiro. São esses ácidos os responsáveis pela queda do pH na interface entre biofilme e superfície dental e consequente desmineralização dessa superfície, que pode progredir para formação de lesões cariosas clinicamente detectáveis (TAKAHASHI; NYVAD, 2008). Esse processo é dinâmico e envolve alternância de períodos de perda de minerais e de ganho de minerais, sendo esse último promovido pela saliva. Porém, o processo cariioso progride quando há uma frequência maior de períodos de desmineralização (PITTS *et al.*, 2017).

Além de induzir o desequilíbrio mineral, o baixo pH induz alteração da composição bacteriana do biofilme. Essa modificação da composição da microbiota é chamada de disbiose sendo um processo no qual ocorre a seleção de microrganismos potencialmente cariogênicos em detrimento daqueles microrganismos encontrados em ambientes de neutralidade (TAKAHASHI; NYVAD, 2016). Características comuns entre esses microrganismos cariogênicos são a acidogenicidade e a aciduricidade. A acidogenicidade refere-se à capacidade de produzir ácidos e a aciduricidade refere-se à capacidade de sobreviver em meios de pH reduzido. *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* e *Lactobacillus* estão dentre alguns dos microrganismos acidúricos e acidogênicos frequentemente associados ao desenvolvimento e progressão das lesões de cárie (TANNER *et al.*, 2018; ZHENG *et al.*, 2019).

A cavidade oral abriga uma comunidade microbiana numerosa e diversa, sendo o biofilme parte desse complexo ecossistema (BADET; THEBAUD, 2008). Os primeiros microrganismos relacionados ao desenvolvimento da cárie dentária foram os *Lactobacillus* spp.. Em 1899, a associação entre *Lactobacillus* e a cárie dentária foi notada por Goadby. Contudo, apenas em 1942 através do estudo de Becks, que coletou amostras de saliva foi estabelecida uma relação definitiva entre a presença de *Lactobacillus* e a atividade de cárie (OWEN; CHARLOTTE, 1949). Chokshi *et al.* (2016) conclui em seu estudo que os *Lactobacillus* spp. desempenham um papel importante na patogênese da cárie, visto que o aumento no número desse microrganismo em níveis salivares é associado a maior frequência de cárie. A colonização da cavidade bucal por *Lactobacillus* ocorre durante os primeiros anos

de vida da criança. Esses microrganismos são frequentemente encontrados na saliva, no dorso da língua, nas mucosas, no palato duro, e, em menor proporção, no biofilme associado às superfícies dos dentes (BADET; THEBAUD, 2008). Os *Lactobacillus* podem levar a uma grande diminuição no pH ambiental, chegando a valores inferiores a 4,5. Além disso, são capazes de sobreviver em um pH de até 2,2. Essas bactérias variam o metabolismo fermentativo de acordo com a espécie. Algumas são homofermentativas, produzindo apenas ácido lático, englobando *L. johnsonii*, *L. gasseri*, *L. delbruekii*, *L. crispatus* e *L. acidophilus*. Já outras são heterofermentativas, podendo produzir, além do ácido lático, dióxido de carbono, ácido acético ou etanol. Dentre os *Lactobacillus* heterofermentativos obrigatórios destacam-se *L. buchneri* e *L. fermentum* já entre aos heterofermentativos facultativos estão *L. casei*, *L. plantarum*, *L. salivarius*, *L. rhamnosus*, *L. jensenii*, *L. curvatus* e *L. paracasei* (BADET; RICHARD; DORIGNAC, 2001).

O papel destas bactérias na etiologia da cárie é objeto de muito estudo. De forma geral, *Lactobacillus* são predominantemente encontrados nas lesões cariosas profundas e apresentam reduzida contagem no biofilme microbiano associado às lesões cariosas iniciais e não-cavitadas (SMITH *et al.*, 2001). Ainda neste sentido, o estudo de Neves *et al.* (2018) identificou raramente ou não identificou *Lactobacillus* na maioria das amostras de biofilme coletado de superfícies com lesão cariosa não-cavitada. Dessa forma, parece que esses microrganismos são mais abundantes em áreas retentivas como aquelas representadas pelas cavidades de cárie, o que sugere que *Lactobacillus* não são fator inicial da cárie dentária, mas estão envolvidos na sua progressão (ZHENG *et al.*, 2019). A presença de *Lactobacillus* na cavidade oral pode existir sem ocorrência de cárie, como em recém-nascido por parto vaginal, em bebês em período de amamentação e por meio da colonização de sítios retentivos como fóssulas e fissuras oclusais. No entanto, o determinante ecológico chave para a sustentação da colonização desses microrganismos na boca parece ser a presença de cavidade de cárie (CAUFIEL *et al.*, 2007). No estudo de Caufield *et al.*, (2015), foram detectados *Lactobacillus* nas amostras de placa dental de algumas crianças livres de cárie, sugerindo que essa bactéria pode estar presente na cavidade oral, mas em condições de saúde (ausência de cárie) os níveis encontrados são muito baixos. Geralmente, os *Lactobacillus spp.* têm baixa afinidade com a superfície dentária e estão em baixo número em amostras de biofilme associadas a essas superfícies, embora possam ser encontrados na saliva (PIWAT *et al.*, 2010). O estudo de Sounah e Madfa (2020) identificou a presença destas bactérias na saliva de paciente com cárie e sem cárie, no entanto, os níveis pareciam ser maiores em indivíduos com cárie. Além disso, os níveis de *Lactobacillus* pareciam ser maiores em cavidades de cárie do que na saliva sugerindo, mais uma vez, sua relação com

a progressão da cárie. Quando comparamos lesões ativas e inativas, parece que os *Lactobacillus* estão mais abundantes em lesões ativas. As lesões inativas exibem um pH não muito ácido, o que pode ser um fator relacionado às menores quantidades de *Lactobacillus* nessas lesões (REIS *et al.*, 2021).

Existe uma grande diversidade de espécies de *Lactobacillus* encontrada na cavidade bucal. Uma revisão crítica mostrou que as espécies de *Lactobacillus* mais frequentemente isoladas de saliva, biofilme e dentina cariada da cavidade bucal de indivíduos com cárie dentária incluíram os *L. fermentum*, *L. rhamnosus*, *L. gasseri*, *L. casei/paracasei*, *L. salivarius* e *L. plantarum* (CAUFIELD *et al.*, 2015). Já no estudo de Piwat *et al.*, (2010) *L. fermentum* e *L. salivarius* foram encontrados na saliva de indivíduos independente da presença de cárie, porém os *L. salivarius* foram encontrados em números significativamente maiores em amostras de cárie. Contudo, no estudo de Byun *et al.*, (2004), os *L. gasseri*, *L. rhamnosus*, *L. casei* e *L. acidophilus* foram mais frequentemente isolados na dentina cariada. Já no estudo de Reis *et al.*, (2021), os *L. paracasei*, os *L. rhamnosus* e os *L. casei* foram os mais abundantes nas lesões dentinárias ativas, fazendo parte das bactérias metabolicamente ativas na cárie.

É importante ressaltar que além de estarem presentes em lesões cavidadas coronárias, os *Lactobacillus* também estão presentes em cavidades de cárie radicular. A cárie radicular ocorre quando a dentina radicular é exposta à cavidade bucal como consequência de recessão gengival (CHEN *et al.*, 2015). Segundo investigações epidemiológicas a prevalência de cárie radicular deve aumentar nos próximos anos, visto que as populações envelhecem e retêm um maior número de dentes em boca com recessão gengival (TAKAHASHI; NYVAD, 2016). Essa recessão expõe a superfície da raiz, que pode ser, então, colonizada por bactérias gram-positivas, como os *Lactobacillus*. Contudo, a má higiene oral combinada com a alta ingestão de açúcar e fluxo salivar reduzido pode causar acúmulo e amadurecimento do biofilme, resultando na acidificação do microambiente e seleção de bactérias acidogênicas e acidúricas (DO *et al.*, 2017).

A cárie radicular envolve tanto a desmineralização quanto a degradação do colágeno (TAKAHASHI; NYVAD, 2007). Esse colágeno serve de suporte para a colonização de bactérias, e, em estágios mais avançados, o colágeno é decomposto por enzimas proteolíticas perdendo sua característica estrutural. A acidificação induzida pelo metabolismo do biofilme induz a exposição de matriz orgânica e a ativação de proteases que iniciam a degradação do material orgânico, principalmente do colágeno tipo I (TAKAHASHI; NYVAD, 2016). Diversas espécies de *Lactobacillus* demonstraram atividade de ligação ao colágeno tipo I, uma característica que os auxilia na colonização das lesões com envolvimento dentinário. Além

disso, já foi encontrado proteínas de ligação ao colágeno nos genomas de várias espécies de *Lactobacillus*, dentre elas os *L. casei/paracasei*, os *L. gasseri*, os *L. rhamnosus* e *L. fermentum*. Contudo, sugere-se que essas bactérias são mais propensas a ligar-se ao colágeno do que a degradá-lo (CAUFIELD *et al.*, 2015). Nesse sentido, estudos têm demonstrado presença de *Lactobacillus* na cavidade bucal de pacientes que apresentam cárie radicular. O estudo de Beighton *et al.* (1991) relacionou os níveis salivares de *Lactobacillus* ao número de superfícies radiculares cariadas e demonstrou uma forte correlação entre a sua contagem e a presença desse tipo de lesão. Em conformidade, o estudo de Brailsford *et al.* (2001) demonstrou que os *Lactobacillus* foram as bactérias acidúricas predominantes nas amostras de dentina coletadas de superfícies radiculares cariada. Além disso, foi descrito que os *L. casei*, *L. paracasei* e *L. rhamnosus* foram algumas das espécies mais encontradas no biofilme na presença de cárie radicular (PREZA *et al.*, 2009).

Como discutido acima, a colonização da cavidade bucal pelos *Lactobacillus* requer a presença de nichos retentivos, um ambiente de pH reduzido e acesso a fonte de carboidratos (CAUFIEL *et al.*, 2015). De forma geral, parece que a acidogenicidade e a aciduricidade acabam sendo mais importantes para a cariogenicidade dos *Lactobacillus* do que sua capacidade de adesão à superfície dental (VADILLO-RODRIGUEZ *et al.*, 2005). Considerando a importância atribuída à aciduricidade como característica dos microrganismos cariogênicos e diretamente relacionada ao processo de seleção microbiana induzida pelas frequentes quedas de pH na cavidade bucal, torna-se necessário discutir quais são os mecanismos utilizados pelos *Lactobacillus* para crescerem adequadamente nesses ambientes acidificados.

1.1 MECANISMOS DE TOLERÂNCIA ÁCIDA EM *LACTOBACILLUS spp*

Como discutido anteriormente, as bactérias presentes no biofilme dental são submetidas a ciclos contínuos de quedas de pH em decorrência da metabolização de açúcares da dieta do hospedeiro, que resulta na formação de produtos finais ácidos (MARSH, 2003). Essas bactérias presentes na cavidade bucal tem seu ambiente acidificado à medida que ocorre o crescimento do biofilme (FOZO; KAJIFASZ; QUIVEY JR, 2004). Quando ocorre aumento na concentração de carboidratos na cavidade bucal, o pH do biofilme dental atinge valores próximos e, até mesmo, inferiores a 4,0 (QUIVEY JR.; KUHNERT; HAHN, 2001). Conforme esse pH ambiental diminui, os microrganismos expressam diferentes mecanismos de “defesa” que conjuntamente recebem o nome de “Resposta indutora de tolerância ácida” (RTA). Dessa forma, os microrganismos têm desenvolvido diversos sistemas de defesa com mecanismos

sofisticados a nível fisiológico e molecular para sobreviver ao estresse ácido (GUAN; LIU, 2020).

Os *Lactobacillus* representam o gênero mais abundante dentro do grupo de bactérias produtoras de ácido-láctico (BAL). Esses microrganismos são expostos a vários estresses ambientais como pH, pressão osmótica e tensão de oxigênio que podem afetar o estado fisiológico e as propriedades das células (ANGELIS; GOBBETTI, 2004). Dentre esses vários estresses ambientais, o estresse ácido induzido pelo baixo pH é um dos desafios importantes para a sobrevivência, por isso é essencial saber quais mecanismos e atividades metabólicas permitem que esses microrganismos se adaptem e sobrevivam nessas condições de acidificação (WU *et al.*, 2013). O mecanismo de RTA é muito utilizado pelas bactérias ácido-láticas. De forma geral, uma breve exposição a um pH sub-letal resulta na alteração de expressão de determinadas proteínas e mudanças fisiológicas que possibilitam a sobrevivência celular a ambientes ainda mais acidificados, caracterizando, assim, um aumento da resistência ao meio ácido ou tolerância ácida. (BROADBENT *et al.*, 2010). Os mecanismos de RTA já foram detectados em diversas bactérias incluindo *L. casei*, *L. delbrueckii* e *L. acidophilus* (BROADBENT *et al.*, 2010; ANGELIS; GOBBETTI, 2004).

A resistência a ácidos é um atributo fisiológico de vital importância para diversas espécies de *Lactobacillus* sobreviverem em ambientes acidificados como o do biofilme dental. Quando ocorre a fermentação do açúcar, o ácido láctico produzido pelos *Lactobacillus* é transportado ao meio externo como íon lactato. À medida que o pH do meio diminui ou que a concentração de lactato aumenta, a forma não dissociada do ácido láctico aumenta. Essa forma consegue atravessar a membrana por difusão simples e liberar próton e ânions dentro da célula. Se a taxa de prótons exceder a capacidade de tamponamento e atingir um ponto crítico de pH as funções celulares serão prejudicadas. Diante disso, são necessários sistemas com capacidade de controlar e prevenir a acidificação intracelular a fim de manter o pH interno em condições adequadas (BROADBENT *et al.*, 2010). Microrganismos tolerantes a ácidos geralmente apresentam uma membrana menos permeável para reduzir a entrada de prótons nas células. Fatores como a modulação no tamanho dos canais da membrana e na estrutura da bicamada lipídica são estratégias para manter a homeostase do pH (GUAN; LIU, 2020). A membrana citoplasmática de *Lactobacillus* apresenta uma permeabilidade capaz de regular o pH interno. Já foi registrado que *L. casei* e *L. plantarum* tem uma permeabilidade mínima em pH 4,0, permitindo que esse *Lactobacillus* não regulem o pH intracelular até o pH extracelular chegar em um valor muito baixo. Dessa forma, não precisando ocorrer gasto energético para manter o

pH interno mais perto da neutralidade. Essa situação favorece o crescimento desse microrganismo frente a outros ácido-sensíveis (ANGELIS; GOBBETTI, 2004).

As membranas citoplasmáticas conferem tolerância ácida através da manutenção da sua fluidez. Aumentar a taxa de insaturações pela síntese de ácidos graxos é um mecanismo empregado para controlar a fluidez e contribuir para a sobrevivência celular em baixo pH. Além disso, o comprimento alongado da cadeia de ácido graxo também desempenha um papel vital na redução de danos causados pelo estresse ácido (WU *et al.*, 2012). Fozo *et al.* (2004) descreveu em seu estudo alterações no conteúdo de ácido graxo em resposta a acidificação em *L. casei*. Houve aumento na proporção C18:1, sugerindo que ácidos graxos de cadeia longa monoinsaturados são importantes para a sobrevivência em pH reduzido. Estudos já mostraram que a presença de ácido graxo ciclopropano pode aumentar a tolerância ao ácido em *Lactobacillus* spp., embora isso ainda precise ser melhor determinado (SHAW; HEATHERINGTON; BADDILEY, 1968). Contudo no mesmo estudo de Fozo *et al.* (2004) foi observado aumento na proporção de ácido graxo C19:0 e diminuição nos níveis de C16:0 e C17:0, demonstrando a importância de um aumento no comprimento da cadeia de ácidos graxos para a sobrevivência em ambientes ácidos. Entretanto, o estudo de Angelis e Gobbetti (2004) em *L. casei* obteve resultados diferentes. Foi observado um pequeno aumento de C16:0 e uma diminuição drástica de C18:1 em células adaptadas ao ácido.

A alteração da composição dos ácidos graxos da membrana ocorre, provavelmente, pela síntese de novos ácidos graxos ou pela modificação de fosfolipídeos já existentes. A maioria das mudanças na composição da membrana de *L. casei* parece ser dependente da síntese de novos lipídeos que demanda significativos recursos de energia. Os genes *fab* (*LSEI_2107* a *LSEI_2121*) estão envolvidos nessa biossíntese em *L. casei* (FOZO *et al.*, 2004; ANGELIS; GOBBETTI, 2014).

Dentre os vários mecanismos que regulam a homeostase do pH interno, a bomba de translocação de prótons ATPase-dependente (bomba H⁺ ATPase) é uma das mais importantes em bactérias fermentativas. Sua atividade foi considerada ótima em valores de baixo pH em *L. casei* e *L. plantarum* (ANGELIS; GOBBETTI, 2014). A bomba H⁺ATPase promove a saída de prótons da célula em um processo que consome ATP. Consequentemente, na presença de energia sua atividade é mais alta, aumentando a capacidade de regular o pH interno (GUAN; LIU, 2020). A diferença na aciduricidade entre as várias espécies de *Lactobacillus* foi diretamente relacionada a atividade e ao pH ótimo da H⁺ATPase. O aumento na atividade dessa bomba foi relacionado aos operons *atp* (BROADBENT *et al.*, 2010). Esses genes também regulam o aumento na síntese de um ou mais componentes da ATP sintase em *Lactobacillus*

sob condições ácidas. A bomba de prótons F1F0ATPase é uma enzima reversível que além de conseguir sintetizar ATP usando os prótons que fluem do ambiente para a célula, em condições ácidas, mantém a homeostase do pH interno pela expulsão de prótons com gasto de energia (PAPADIMITRIOU *et al.*, 2016; VAN DE GUCHTE *et al.*, 2002). Contudo, o estudo de Heunis *et al.* (2014) em *L. plantarum* demonstrou que a F1F0ATPase pode apresentar um papel limitado em condições ácidas extremas quando uma abordagem mais severa é necessária para neutralizar o pH.

As bactérias utilizam sensores de mudanças ambientais para monitorar e regular a fisiologia celular. Dessa forma, o sistema de dois componentes são vias de transdução de sinal com um sensor de histidina quinase na membrana. A detecção do estímulo por essa proteína desencadeia a sua autofosforilação e a transferência subsequente do grupo fosfato para uma proteína reguladora de resposta citoplasmática (PAPADIMITRIOU *et al.*, 2016). No estudo de Broadbend *et al.* (2010) o estresse ácido afetou os níveis de expressão de genes associados a esse sistema regulatório. Acredita-se que o genoma do *L. casei* codifique mais sistema de dois componentes que qualquer outro *Lactobacillus*. Também foi demonstrado, nesse mesmo estudo, que a inativação da histidina quinase aumentou drasticamente a sensibilidade ao ácido em *L. acidophilus*.

O sistema arginina deiminase (SAD) é, também, um importante mecanismo presente nas bactérias contra o dano ácido. A arginina entra no citoplasma por meio do sistema antiporter arginina/ornitina e conforme ocorre o estresse ácido essa via é induzida. O aumento na resistência aos ácidos em *Lactobacillus spp.* é devido a restauração do pH interno pelo catabolismo da arginina e produção de amônia que alcaliniza o citoplasma. Além disso, ocorre formação de ATP que fica disponível para a expulsão de prótons através da H⁺ATPase (GUAN; LIU, 2020; ANGELIS; GOBBETTI, 2004; WU *et al.*, 2013). Fatores envolvidos na regulação do SAD parecem ser a combinação da disponibilidade de arginina, esgotamento de energia e baixo pH. Apesar do SAD já ter sido detectado em *Lactobacillus spp.*, seu envolvimento direto na tolerância ácida não foi sempre demonstrado. Portanto, embora a atividade do SAD alcalinize o meio ambiente, sua importância para a aciduricidade pode variar entre as espécies (VAN DE GUCHTE *et al.*, 2002). Esse sistema é formado por três enzimas e uma proteína de transporte de membrana que são codificadas pelos genes *arcA*, *arcB*, *arcC* e *arcD*. Analogamente ao SAD, a via agmatina deiminase permite a hidrólise da agmatina em putrescina, amônia e dióxido de carbono. É um mecanismo de resposta ao estresse ácido que também gera ATP. Essa via agmatina deiminase é codificada por um único operon aguRBDAC estudada em *L. brevis* e *L. curvatus* (PAPADIMITRIOU *et al.*, 2016).

A produção de proteínas de choque ácido também é uma estratégia essencial para as células adquirirem tolerância ácida. São proteínas envolvidas nas funções de amplificação, transcrição, tradução e síntese de proteínas do DNA (WU *et al.*, 2012). O estudo de Wu, He e Zhang (2014) identificou algumas dessas proteínas após a adaptação ácida. Uma delas denominada GroEL tem capacidade de capturar e redobrar proteínas de substratos não nativos. Além disso, quando combinado com a proteína GrpE conseguem aumentar a estabilidade das proteínas durante um desafio ácido. Já a DnaK desempenha um papel fundamental na maturação de proteínas sintetizadas e na degradação e reparo de proteínas. Nesse mesmo estudo de Wu, He e Zhang (2014) foi observado um aumento na expressão de GroEL e GroER em *L. paracasei*. Já no estudo de Angelis e Gobbetti (2004) foi demonstrado que essas proteínas foram superexpressas durante a adaptação ácida em *L. delbrueckii* e *L. acidophilus*.

Já foi demonstrado que o estresse ácido leva ao acúmulo de aspartato e a regulação positiva no seu metabolismo em *L. casei* (WU *et al.*, 2012). Dessa forma, o estudo de Wu *et al.* (2013), além de observar que a concentração de aspartato aumentou à medida que o pH diminuiu, adicionou aspartato em *L. casei* para observar seus efeitos. Com a adição de aspartato houve aumento na produção de amônia que neutralizou os prótons intracelulares e protegeu contra o estresse ácido. Além disso, o aspartato forneceu mais energia para as células, aumentando a atividade da H⁺ATPase. Ocorreu, também, aumento na proporção de ácidos graxos insaturados na membrana plasmática e os genes *argG* e *argH* importantes no metabolismo do aspartato tiveram expressão aumentada decorrente do estresse ácido.

O sistema de tolerância dependente de glutamato também é reconhecido como crítico para a sobrevivência em ambiente ácido. Nessa via, a enzima glutamato descarboxilase (GAD) catalisa a descarboxilação do glutamato e produz ácido aminobutírico (GABA), dióxido de carbono e prótons. O pH citoplasmático, então, aumenta devido a remoção dos íons H⁺ (GUAN; LIU, 2020). Estresses ambientais como os causados pelos ácidos induzem essa via em *L. delbrueckii*, *L. brevis*, *L. buchneri*, *L. plantarum* e *L. paracasei*. A via GAD demonstrou ser codificada pelos genes *gabB* e *gadC* (PAPADIMITRIOU *et al.*, 2016; JEONG; CHUNG; OH, 2019).

O sistema de urease ajuda as bactérias a regularem o pH citoplasmático, visto que conseguem neutralizar o H⁺ pela hidrólise da ureia em amônia. Entre as BAL esse sistema foi muito estudado em *Lactobacillus fermentum*. Além disso, já foi demonstrado em outras bactérias que esse sistema é induzido quando ocorre crescimento bacteriano no biofilme dental, ajudando a modular o pH do biofilme. O sistema da urease é bastante complexo, pois é

codificada por genes estruturais (ureABC) e acessórios (ureEFGD) (GUAN; LIU, 2020; PAPADIMITRIOU *et al.*, 2016).

A enzima histidina descarboxilase também tem papel na proteção celular contra o estresse ácido. Ela catalisa a histidina em histamina e dióxido de carbono e é regulada por meio do pH citosólico, sendo ativada quando o pH está baixo. Os genes (hdcAB) que codificam essa enzima já foram caracterizadas em *L. buchneri* (PAPADIMITRIOU *et al.*, 2016). Já foi relatado através de estudo que o estresse ácido levou ao acúmulo intracelular de histidina em *L. casei*. Além disso, a histidina ajudou o *L. casei* a resistir o dano por ácido (BROADBENT *et al.*, 2010).

A capacidade de sobreviver em ambientes ácidos é fundamental para os *Lactobacillus* spp.. Embora a aciduricidade seja considerada uma característica inata dessas bactérias, a base molecular dessa capacidade é apenas parcialmente definida. *Lactobacillus casei*, por exemplo, já mostraram exibir um mecanismo de resposta e tolerância ácida, mas pouco estudos abordaram seu efeito na fisiologia celular (ANGELIS; GOBBETTI, 2004). Apesar de muitos mecanismos responsáveis pela tolerância ácida em *Lactobacillus* já serem amplamente descritos, ainda há a necessidade de um melhor entendimento de como esses mecanismos atuam em condições reais, visto que a grande parcela dos estudos disponíveis é *in vitro*.

2 OBJETIVO

Dessa forma, o presente estudo visa identificar os genes envolvidos na aciduricidade de *Lactobacillus* spp e as potenciais funções atribuídas a esses genes por meio da análise do metatranscriptoma de biofilmes ou de biofilme/dentina coletados de superfícies radiculares.

3 METODOLOGIA

A partir de um estudo prévio denominado “Metatranscriptoma de cárie radicular” desenvolvido pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul juntamente com a Universidade de Leeds do Reino Unido foi criada uma biblioteca genômica de domínio público. Esses dados depositados no Centro Nacional de Informação Biotecnologia (NCBI) (SRS779973 e SRS796739) foram utilizados no presente estudo.

3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES E COLETA DAS AMOSTRAS

A seleção dos pacientes e a coleta das amostras foram realizadas conforme descrito no estudo de Dame-Teixeira *et al.* (2016). Os participantes foram alocados no grupo sem lesão de cárie radicular (SRS; n = 10) se tivessem uma superfície radicular exposta em pelo menos um dente e nenhuma lesão de cárie radicular. Biofilmes dentais foram coletados com cureta Gracey esterilizada de todas as superfícies radiculares expostas disponíveis. O número de superfícies radiculares expostas variou entre os indivíduos. Os participantes recrutados para o grupo de cárie radicular (RC; n = 30) tinham uma lesão cavitada na raiz que precisava de tratamento restaurador. Todas as lesões apresentaram características de atividade presente (dentina mole e amarela) (NYVAD; FEJERSKOV, 1982). Amostras de biofilme e dentina cariada foram coletadas de pacientes durante o tratamento restaurador. Todos os participantes tinham idade média de $60,1 \pm 11,6$ anos, com variação de 40-90 anos. Foram solicitados a se abster de escovar os dentes por pelo menos 12 horas antes das coletas, para permitir o acúmulo de biofilme dentário, e também foram solicitados a se abster de comer e beber por pelo menos 1 hora antes da coleta.

3.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo de Dame-Teixeira *et al.* (2016) utilizado nessa pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (processo n° 427.168) e pelo Comitê de Ética do Comitê Nacional de Serviços de Ética em Pesquisa Yorkshire & The Humber – Leeds West (protocolo n° 2012002DD). Os participantes do estudo foram pacientes que frequentavam as clínicas para qualquer tratamento odontológico em dois centros: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil e Faculdade de Odontologia de Leeds da Universidade de Leeds, Leeds,

Reino Unido. Após receberem as informações sobre o estudo, todos participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de iniciar o estudo.

3.3 PREPARO DAS AMOSTRAS

Após a coleta clínica de biofilme das superfícies hígidas e de biofilme e dentina das superfícies cariadas, as amostras foram imediatamente colocadas em um microtubo livre de nuclease contendo 1 mL do reagente RNAProtect (QIAGEN, Inc., Venlo, Holanda) e transferidas para o laboratório, sendo centrifugadas a 10.000x g por 30 s. Até o momento do processamento as amostras foram armazenadas a -80°C. Foi extraído o RNA total de todas amostras usando um Kit de Isolamento de RNA Microbial UltraClean † (Mo-BIO Laboratories, Inc., San Diego, CA), em coluna para a degradação com DNase (QIAGEN, Inc., Venlo, Holanda). Essas amostras de RNA extraídas foram quantificadas usando o kit Quant-iT™ RiboGreen † RNA Assay (Invitrogen, Inc., Waltham, Massachusetts, EUA), e as amostras com concentração total de RNA <30 ng / RNA foram agrupadas, resultando em uma contagem de amostra final de 10 SRS e 9 RC.

O kit Meta-Bacterias Ribo-Zero™ (Epicenter, Illumina, Inc., San Diego, CA) foi utilizado para enriquecimento de mRNA, e os protocolos de preparação da biblioteca Illumina®TruSeq™ (Illumina, Inc.) foram usados para a preparação da biblioteca e o sequenciamento da biblioteca foi realizado em um sequenciador Illumina HiSeq2500 (Illumina, Inc., San Diego, CA). Os dados de sequenciamento de RNA-seq estão disponíveis no arquivo de leitura de sequências do Centro Nacional de Informação Biotecnologia (NCBI), com os números de acesso SRS779973 e SRS796739. Os arquivos FASTQ foram obtidos para cada amostra e importados para o software CLC GenomicsWorkbench 7.5.1 (CLCBio, QIAGEN) para o mapeamento contra 162 genomas microbianos orais que podem ser verificados no estudo de Dame-Teixeira *et al.* (2016). A data da contagem de leitura determinou o número de leituras de sequenciamento que foram atribuídas a cada gene.

3.4 GENOMA E ANÁLISE DE *LACTOBACILLUS*

O *L. paracasei* ATCC 334 foi utilizado como genoma de referência para identificar os genomas de *Lactobacillus* presentes nesse estudo. Primeiramente, as informações associadas aos 162 genomas microbianos orais foram obtidas a partir do Banco de Dados de DNA do Japão, NCIB, Instituto Broad e HOMD (Banco de Dados de Microbiomas Humanos – domínio

público). Os genes de todos os *Lactobacillus* foram então manualmente extraídos dos 162 genomas presentes nas amostras analisadas. A presença putativa dos genomas de *Lactobacillus* nas amostras foi determinada dividindo-se o número total de reads de cada amostra pelo número total de genes do genoma de interesse. Os valores inferiores a 1 foram considerados como ausência do microrganismo na amostra. Os genes (180 genes) potencialmente relacionados à tolerância ácida de *L. paracasei* ATCC 344 obtidos a partir de Broadbent et al. (2010) foram então manualmente extraídos dos genomas de *Lactobacillus* identificados nas amostras.

3.5 ANÁLISE DE DADOS

A análise estatística para inferir a expressão diferencial de genes de tolerância ácida entre os grupos SRS e RC foi realizada usando o pacote R DESeq2 (LOVE; HUBER; ANDERS, 2014). O ponto de corte para considerar um gene como sendo expresso diferencialmente foi uma alteração nos níveis de transcrição de pelos menos 1 log2fold change (valores negativos considerados super-expressos em SRS e valores positivos super-expressos em RC) e Benjamini-Hochberg, no qual o valor de p ajustado (padj) foi considerado menos que 0,001. Esse alto ponto de corte foi escolhido para evitar resultados falso-positivos e identificar com maior precisão apenas as diferenças entre os grupos. As vias metabólicas foram obtidas através da plataforma KEGG (Kyoto enciclopédia de genes e genomas) e informações gênicas foram obtidas da plataforma UniProt com intuito de uma melhor compreensão da função de cada gene que apresentou expressão diferencial.

Tabela 2 - Presença putativa dos genomas de *Lactobacillus* spp nas amostras do grupo RC

Genomas	Amostras								
	RC_7	RC_8	RC_A	RC_B	RC_D	RC_E	RC_F	RC_G	RC_H
<i>L. acidophilus</i>	0	0	1,78	308,77	3,13	0	4,73	529,72	3,28
<i>L. brevis</i>	0	0	2,10	5,02	1,23	0	0	2,41	2,91
<i>L. buchneri</i>	0	0	48,41	5,10	10,08	4,23	1,13	0	4,95
<i>L. casei</i>	0	0	23,45	2,11	6,86	0	0	0	4,99
<i>L. crispatus</i>	0	0	6,97	226,55	120,56	0	153,44	466,70	75,02
<i>L. curvatus</i>	3,56	0	13,75	9,35	6,73	0	1,22	0	38,03
<i>L. delbrueckii</i>	0	0	3582,72	4,51	0	0	53,89	2,06	9,13
<i>L. fermentum</i>	51,29	0	1664,80	310,76	282,33	8,18	5,79	5,85	258,08
<i>L. gasseri</i>	1,63	0	1166,59	135,77	70,52	7,57	142,89	33,04	474,36
<i>L. jensenii</i>	0	0	6,00	7,69	0	0	0	6,73	0
<i>L. johnsonii</i>	0	0	133,04	21,5	2,68	0	7,49	15,98	5,08
<i>L. paracasei</i>	0	0	17,73	4,00	64,06	6,08	0	0	6,61
<i>L. plantarum</i>	0	0	2,78	0	0	6,64	0	0	0
<i>L. rhamnosus</i>	0	0	600,01	0	139,55	0	7,88	0	203,08
<i>L. salivarius</i>	39,42	0	50,72	50,72	34,33	0	17,69	17,07	162,72

Um total de 32.062 genes foram identificados e potencialmente atribuídos aos genomas de *Lactobacillus*. O maior número de genes foi identificado em *L. plantarum* (2883 genes) e o menor número foi identificado em *L. jensenii* (1405 genes). De forma geral, foram identificados uma média de $2137,46 \pm 457,85$ genes por genoma (média \pm dp). Do número total de genes, 1737 foram identificados como potencialmente relacionados à tolerância ácida (Tabela 3). Dentre todos os genomas, o maior número de genes potencialmente relacionados à tolerância ácida foi encontrado em *L. paracasei* (180 genes) e o menor número foi encontrado em *L. plantarum* (87 genes) (Tabela 3). Em média, foram encontrados $115,8 \pm 23,26$ genes potencialmente relacionados à tolerância ácida por genoma (média \pm dp). Quando consideramos a porcentagem dos genes associados a tolerância ácida entre o número total de genes em cada genoma, a maior porcentagem foi identificada em *L. jensenii* (6,76%) e a menor porcentagem em *L. plantarum* (3,01%).

Tabela 3 - Número total de genes identificados nos genomas de *Lactobacillus* spp (utilizando o *L. casei* ATCC 344 como referência), número de genes potencialmente associados a tolerância ácida e porcentagens dos genes de tolerância ácido no número total de genes.

Genoma	Número total de genes	Número de genes associados à tolerância ácida	Genes de tolerância ácida (%)
<i>L. acidophilus</i>	1832	116	6,33%
<i>L. brevis</i>	2185	103	4,71%
<i>L. buchneri</i>	2383	117	4,9%
<i>L. casei</i>	2765	142	5,13%
<i>L. crispatus</i>	1934	96	4,96%
<i>L. curvatus</i>	1960	107	5,45%
<i>L. delbrueckii</i>	1808	110	6,08%
<i>L. fermentum</i>	1946	125	6,42%
<i>L. gasseri</i>	1772	108	6,09%
<i>L. jensenii</i>	1405	95	6,76%
<i>L. johnsonii</i>	1804	96	5,32%
<i>L. paracasei</i>	2764	180	6,51%
<i>L. plantarum</i>	2883	87	3,01%
<i>L. rhamnosus</i>	2745	131	4,77%
<i>L. salivarius</i>	1876	124	6,6%

Fonte: dados extraídos de Broadbent *et al.* (2010)

Desses 1737 genes potencialmente relacionados à tolerância ácida, um total de 653 genes estiveram diferencialmente expressos (Quadro 1). O maior número de genes de tolerância ácida diferencialmente expressos foi encontrado no genoma de *L. salivarius* (116 genes) correspondendo à 93,5% do total dos genes de tolerância ácida identificados nesse genoma, e o menor número de genes foi encontrado em *L. casei* (1 gene diferencialmente expresso), correspondendo à 0,7% do total dos genes de tolerância ácida identificados nesse genoma (Quadro 1). Todos os genes diferencialmente expressos apresentaram valores de log2fold change positivos, demonstrando super-expressão em amostras de RC. O Apêndice 1 apresenta a descrição de todos os genes de tolerância ácida diferencialmente expressos por genoma, bem como valores de log2fold change, p value e funções associadas.

Quadro 1 - Número de genes de tolerância ácida diferencialmente expressos (% em relação ao número total de genes de tolerância ácida identificados no genoma), funções associadas aos genes diferencialmente expressos (% em cada genoma), gene com maior valor de Log2fold change e função associada

(continua)

Genoma	Número de genes* (%)	Funções associadas	Gene (Log2fold change) e função associada
<i>L. acidophilus</i>	33 (28,44%)	Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (51,5%); Produção de energia e conversão (21,2%); Transporte de aminoácidos e metabolismo (9,1%); Transporte de nucleotídeos e metabolismo (9,1%); Elementos de DNA (6,06%); Proteínas de reparo (3,03%)	<i>LBA0774 (atpF)</i> (11,59) Produção de energia e conversão (<u>subunidade B da ATP sintase</u>)
<i>L. brevis</i>	11 (10,69%)	Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (54,5%); Produção de energia e conversão (18,18%); Reparo de proteínas (18,18%); Divisão celular (9,09%)	<i>LVIS_RS14560 (groEL)</i> (8,67) Proteínas de reparo
<i>L. buchneri</i>	16 (13,67%)	Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (43,7%); Proteínas de reparo (25%); Transporte de nucleotídeos e metabolismo (12,5%); Produção de energia e conversão (12,5%); Transporte de aminoácidos e metabolismo (6,25%)	<i>LBUCD034_RS02605 (purB)</i> (7,61) Transporte de nucleotídeos e metabolismo (<u>proteína adenil succinato lisase</u>)
<i>L. casei</i>	1 (0,70%)	Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (100%)	<i>LBCZ_RS05780 (rpsD)</i> (6,73) Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (<u>proteína ribossomal</u>)
<i>L. crispatus</i>	91 (94,79%)	Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (57,1%); Transporte de nucleotídeos e metabolismo (9,89%); Proteínas de reparo (9,89%); Produção de energia e conversão (6,59%); Divisão celular (5,49%); Transporte de aminoácidos e metabolismo (4,39%); Biogênese do envelope celular (3,29%); Elementos de DNA (2,19%); Transporte de carboidratos e metabolismo (1,09%)	<i>LCRIS_RS01510 (rplC)</i> (12,54) Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (<u>proteína ribossomal</u>)

Quadro 1 - Número de genes de tolerância ácida diferencialmente expressos (% em relação ao número total de genes de tolerância ácida identificados no genoma), funções associadas aos genes diferencialmente expressos (% em cada genoma), gene com maior valor de Log2fold change e função associada

(continuação)

Genoma	Número de genes* (%)	Funções associadas	Gene (Log2fold change) e função associada
<i>L. curvatus</i>	3 (2,8%)	Transporte de nucleotídeo e metabolismo (33,3%); Elementos de DNA (33,3%); Transdução de sinal (33,3%)	<i>OA78_RS05010</i> (8,10) Elementos de DNA
<i>L. delbrueckii</i>	12 (10,9%)	Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (33,3%); Transporte de aminoácidos e metabolismo (25%); Transporte de nucleotídeos e metabolismo (25%); Biogênese do envelope celular (8,3%); Elementos de DNA (8,3%)	<i>LDB_RS07740</i> (7,61) Elementos de DNA (<u>transposase</u>)
<i>L. fermentum</i>	98 (78,4%)	Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (42,8%); Elementos de DNA (15,3%); Transporte de nucleotídeos e metabolismo (13,2%); Transporte de aminoácidos e metabolismo (12,2%); Produção de energia e conversão (6,12%); Proteínas de reparo (5,10%); Divisão celular (4,08%); Biogênese do envelope celular (1,02%)	<i>LAF_RS01020</i> (12,06) Elementos de DNA (<u>transposase</u>)
<i>L. gasseri</i>	92 (85,18%)	Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (44,5%); Transporte de nucleotídeos e metabolismo (15,2%); Biogênese do envelope celular (8,69%); Proteínas de reparo (8,69%); Transporte de aminoácidos e metabolismo (7,60%); Elementos de DNA (7,60%); Produção de energia e conversão (6,52%); Divisão celular (1,08%)	<i>LGAS_RS05580</i> (<u>rfbB</u>) (11,31) Biogênese do envelope celular (<u>transportador ABC-2</u>)
<i>L. jensenii</i>	4 (4,59%)	Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (50%); Transporte de aminoácidos e metabolismo (25%); Produção de energia e conversão (25%)	<i>HMPREF0526_RS06110</i> (7,66) Transporte de aminoácido e metabolismo (<u>transportador ABC</u>)

Quadro 1 - Número de genes de tolerância ácida diferencialmente expressos (% em relação ao número total de genes de tolerância ácida identificados no genoma), funções associadas aos genes diferencialmente expressos (% em cada genoma), gene com maior valor de Log2fold change e função associada

(continuação)

Genoma	Número de genes* (%)	Funções associadas	Gene (Log2fold change) e função associada
<i>L. johnsonii</i>	41 (42,7%)	Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (65,8%); Proteínas de reparo (14,6%); Transporte de aminoácidos e metabolismo (4,87%); Produção de energia e conversão (4,87%); Biogênese do envelope celular (4,87%); Transporte de nucleotídeos e metabolismo (2,43%); Transporte de carboidratos e metabolismo (2,43%)	<i>LJ_RS01875 (rpsE)</i> (10,26) Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (<u>proteína ribossomal</u>)
<i>L. paracasei</i>	17 (9,44%)	Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (23,5%); Transporte de nucleotídeo e metabolismo (23,5%); Produção de energia e conversão (17,6%); Transporte de aminoácidos e metabolismo (17,4%); Proteínas de reparo (11,7%); Função desconhecida (5,88%)	<i>LSEI_1868</i> (6,98) <u>Proteína aciltransferase</u>
<i>L. plantarum</i>	4 (4,59%)	Transporte de nucleotídeos e metabolismo (50%); Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (25%); Divisão celular (25%)	<i>JDMI_RS04365</i> (7,31) Tradução, estrutura ribossômica e biogênese
<i>L. rhamnosus</i>	114 (87,02%)	Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (42,1%); Transporte de nucleotídeos e metabolismo (16,6%); Transporte de aminoácidos e metabolismo (14,9%); Produção de energia e conversão (7,89%); Proteínas de reparo (7,01%); Divisão celular (7,01%); Biogênese do envelope celular (2,63%); Elementos de DNA (0,87%); Transporte de carboidratos e metabolismo (0,87%)	<i>LGG_RS11910 (fusA)</i> (11,21) Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (<u>fator de alongamento G</u>)

Quadro 1 - Número de genes de tolerância ácida diferencialmente expressos (% em relação ao número total de genes de tolerância ácida identificados no genoma), funções associadas aos genes diferencialmente expressos (% em cada genoma), gene com maior valor de Log2fold change e função associada

(conclusão)

Genoma	Número de genes* (%)	Funções associadas	Gene (Log2fold change) e função associada
<i>L. salivarius</i>	116 (93,54%)	Tradução, estrutura ribossômica e biogênese (43,1%); Transporte de nucleotídeos e metabolismo (18,1%); Produção de energia e conversão (7,75%); Proteínas de reparo (7,75%); Sinal de transdução (7,75%); Transporte de aminoácidos e metabolismo (5,17%); Biogênese do envelope celular (4,3%); Divisão celular (4,3%); Elemento de DNA (1,72%)	<i>HMPREF0545_RS03630</i> (10,77) Proteínas de reparo

Legenda:

*Genes diferencialmente expressos apresentaram Log2fold change >1 (super-expressão em RC)

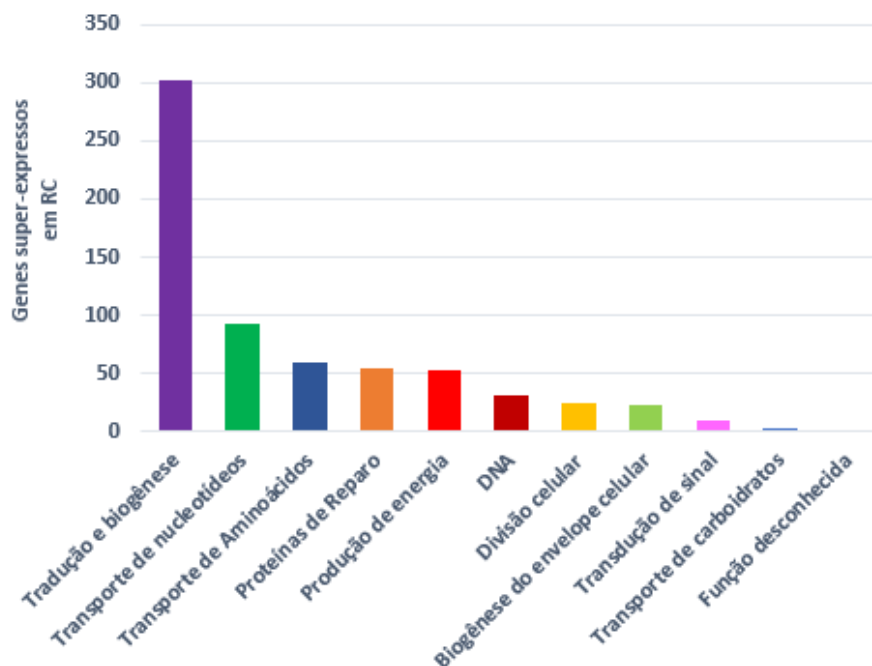
Sublinhado: Determinada pelo UniProt

De forma geral, 42,24% dos genes de tolerância ácida diferencialmente expressos estão relacionados com a função de tradução e biogênese, 14,08% estão relacionados com transporte de nucleotídeos, 9,03% com transporte de aminoácidos, 8,26% dos genes estão relacionados com proteínas de reparo, 8,11% com produção de energia, 4,74% com elementos do DNA, 3,82% com divisão celular, 3,52% com biogênese do envelope celular, 1,53% com transdução de sinal. Transporte de carboidratos e função desconhecida estiveram relacionadas a menos de 1% dos genes diferencialmente expressos (Figura 1).

Avaliando funções atribuídas aos genes diferencialmente expressos em cada um dos genomas, observamos que tradução, estrutura ribossômica e biogênese foram as funções mais presentes em *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. buchneri*, *L. casei*, *L. crispatus*, *L. delbrueckii*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. johnsonii*, *L. rhamnosus* e *L. salivarius* (correspondendo de 33,3% a 65,8% dos genes diferencialmente expressos em cada genoma). Já as funções de transporte de nucleotídeos e metabolismo foram as mais presente em *L. plantarum* (50% dos genes diferencialmente expressos). Para *L. curvatus* três funções foram igualmente as mais presentes, sendo elas: transporte de nucleotídeos e metabolismo, elementos de DNA e transdução de sinal. Para *L. paracasei*, duas funções foram igualmente mais presentes, sendo

elas tradução, estrutura ribossômica e biogênese e transporte de nucleotídeos e metabolismo (com 23,5% cada uma). A função de transporte de nucleotídeos e metabolismo foi, na sequência, a segunda mais abundante em *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus* e *L. salivarius* (correspondendo de 9,89 a 18,1% dos genes diferencialmente expressos). Já em *L. acidophilus* e *L. brevis* as funções de produção de energia e conversão foram as segundas funções mais presentes (de 18,1 a 21,2% dos genes diferenciamente expressos). Em *L. buchneri* e *L. johnsonii* as segundas funções mais abundantes foram de proteínas de reparo (de 14,6 a 25% dos genes diferencialmente expressos) e em *L. delbrueckii* e *L. jensenii* foram as funções de transporte de aminoácidos e metabolismo (em ambos os genomas correspondendo a 25% dos genes diferenciamente expressos). Para *L. fermentum* e *L. plantarum* as funções de elementos de DNA e tradução e estrutura ribossômica e biogênese foram as segundas funções mais abundantes, respectivamente (Quadro 1). A Figura 2 resume as principais funções associadas à tolerância ácida em cada genoma de *Lactobacillus* spp.

Figura 1 - Principais funções atribuídas aos genes diferencialmente expressos (de acordo com a fonte abaixo).

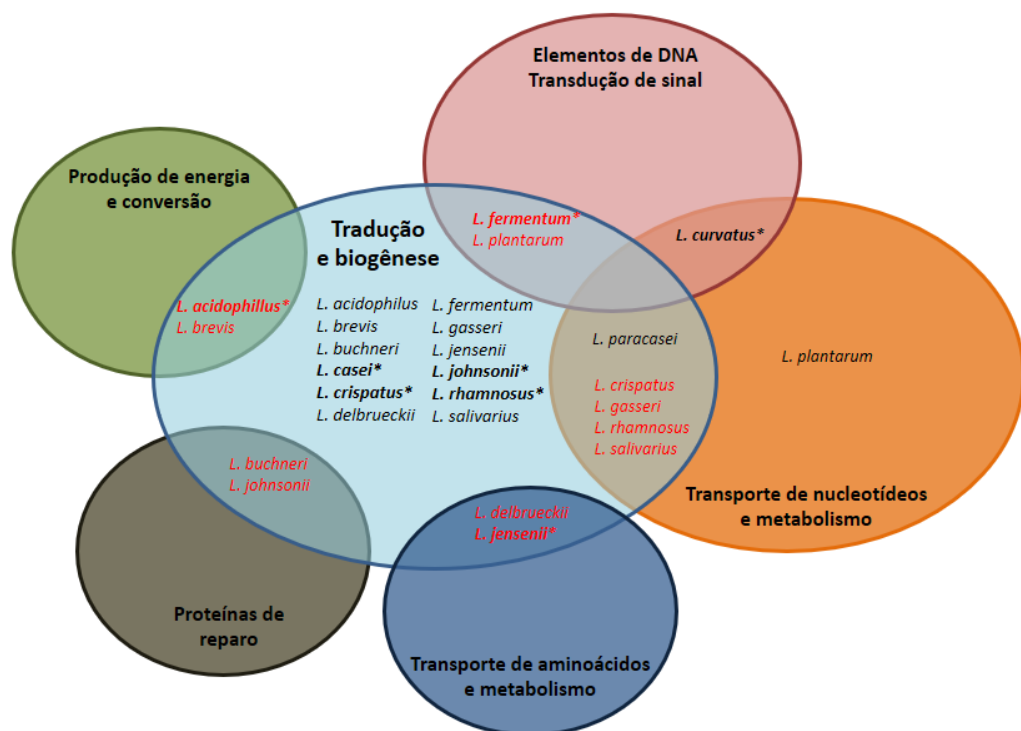


Fonte: dados extraídos de Broadbent *et al.* (2010)

Os genes diferencialmente expressos e que apresentaram os maiores valores de log2fold change em cada genoma estão descritos no Quadro 1. O maior valor de log2fold change foi

encontrado em *L. crispatus* (12,54) e referente ao gene *LCRIS_RS01510* e o menor valor esteve presente em *L. casei* (6,73) e referente ao gene *LBCZ_RS05780*. Dentre esses genes com maiores valores de log2fold change, 5 estiveram associados à função de tradução, estrutura ribossômica e biogênese (genes *LBCZ_RS05780* de *L. casei*, *LCRIS_RS01510* de *L. crispatus*, *LJ_RS01875* de *L. johnsonii*, *JDM1_RS04365* de *L. plantarum* e gene *LGG_RS11910* de *L. rhamnosus*), 3 genes relacionados a elementos de DNA (gene *OA78_RS05010* de *L. curvatus*, *LDB_RS07740* de *L. delbrueckii* e gene *LAF_RS01020* de *L. fermentum*), 2 genes relacionados a proteínas de reparo (gene *LVIS_RS14560* de *L. brevis* e gene *HMPREF0545_RS03630* de *L. salivarius*), 1 gene relacionado a produção de energia e conversão (gene *LBA0774* de *L. acidophilus*), 1 gene relacionado a transporte de nucleotídeo e metabolismo (gene *LBUCD034_RS02605* de *L. buchneri*), 1 gene relacionado a biogênese do envelope celular (gene *LGAS_RS05580* do *L. gasseri*), 1 gene relacionado a transporte de aminoácido e metabolismo (gene *HMPREF0526_RS06110* do *L. jensenii*) e 1 gene relacionado a função da proteína aciltransferase (gene *LSEI_1868* do *L. paracasei*) (Quadro 1).

Figura 2 – Principais funções associadas a tolerância ácida em cada genoma de *Lactobacillus* spp.



Legenda:

Genomas escritos em cor preta: funções mais abundantes

Genomas escritos em cor vermelho: segundas funções mais abundantes

Genomas escrito em negrito*: genomas que apresentaram maior log2fold change relacionada a função em questão

Com a finalidade de realizar as análises das rotas metabólicas e obter as informações gênicas, esses genes com maior valor de log₂fold change de cada genoma foram buscados nas plataformas KEGG e UniProt. Dos 15 genes com maior valor de log₂fold change de cada genoma, estavam disponíveis as rotas metabólicas de apenas 3 destes genes (gene *atpF*; *LBA0774* – *L. acidophilus*, gene *rplC*; *LCRIS_RS01510* – *L. crispatus*, gene *rfbB*; *LGAS_RS05580* – *L. gasseri*) (Apêndice 2). O gene *atpF* está relacionado à síntese da subunidade B da proteína ATPsintase que está envolvida na função da bomba F₁F₀ ATP sintase (produção de energia), o gene *rplC* codifica uma proteína L3 da estrutura ribossomal e o gene *rfbB* parece estar relacionado à rota de transportador de membrana ABC. Já em relação a busca pelas informações gênicas dos mesmos 15 genes anteriormente citados, estavam disponíveis informações somente de 12 deles (Quadro 1).

5 DISCUSSÃO

Devido ao grande número de genes identificados, optamos por discutir as funções a eles atribuídas (as mais abundantes) de forma a compreender, de forma mais geral, como se dá o processo de tolerância ao ácido em *Lactobacillus*. Levamos em consideração também os genes que apresentaram os maiores valores de log₂fold change em cada genoma. Dentre os genes diferencialmente expressos, a maioria esteve relacionada a função de tradução e biogênese, representando um total 302 genes, que envolvem o processamento da informação celular e o aparato de tradução celular (Figura 1). As análises demonstraram que diversas proteínas ribossomais, tanto da unidade 30S quanto da 50S estavam incluídas nessa função, como representado pelos genes *rpsD* do *L. casei*, *rplC* do *L. crispatus*, *rpsE* do *L. johnsonii* e *JDMI_RS04365* do *L. plantarum* (Quadro 1). Além disso, os fatores de alongamento que facilitam a síntese proteica, como o gene *fusA* do *L. rhamnosus* também foram muito presentes neste estudo.

Na função de transporte e metabolismo de aminoácidos foram contabilizados 59 genes diferencialmente expressos. Um deles é o gene *HMPREF0526_RS06110* do *L. jensenii* (Quadro 1). O trabalho de Broadbent *et al.* (2010) demonstra a importância do transporte e metabolismo de aminoácidos para a tolerância ácida. Naquele estudo, foram observados aumento da expressão de genes relacionados a tais funções em *L. casei* cultivado durante 20 minutos em pH 4,5. O transporte aumentado de aminoácidos pode estar diretamente relacionado à um aumento na função de tradução e de biogênese acima relatada.

O transporte e metabolismo de nucleotídeos contou com 92 genes com expressão diferencial. Esse é o caso do gene *purB* do *L. buchneri* (Quadro 1) relacionado a biossíntese de purinas. Hipotetizamos que a síntese de adenina, um tipo de purina, está relacionada à geração de ATP que seria utilizado para extrusão de prótons (via mecanismo F-ATPase) como também observado para *S. mutans* (BROADBENT *et al.*, 2010; BAKER; FAUSTOFERRI; QUIVEY JR, 2017). A função de produção de energia apresentou 53 genes expressos diferencialmente e foi relacionada a componentes da ATP sintase, como o gene *atpF* do *L. acidophilus*. O gradiente de íons hidrogênio entre os meios intra e extracelulares possibilita que sejam sintetizadas moléculas de ATP no momento em que esses íons são assimilados para o meio intracelular. Parte dessa energia é utilizada no bombeamento desses íons para o meio extracelular a fim de controlar o pH intracelular. Tem sido ainda reportado que esse mecanismo pode ser favorecido pela fermentação malolática, na qual a descarboxilação do malato permite a geração de ATP também através da F1F0ATPase (BROADBENT *et al.*, 2010).

A função de proteínas de reparo demonstrou 54 genes diferencialmente expressos englobando as chaperonas e as proteases, como os genes *groEL* do *L. brevis* e o gene *HMPREF0545_RS03630* do *L. salivarius* (Quadro 1). Enquanto as chaperonas são responsáveis por redobrar proteínas mal dobradas devido possíveis alterações conformacionais decorrentes de um meio intracelular mais acidificado, as proteases removem irreversivelmente as proteínas danificadas (PAPADIMITRIOU et al., 2016). Esse mecanismo permite que ocorra uma proteção contra alterações estruturais nas proteínas ou que aquelas proteínas alteradas sejam eliminadas de forma a não comprometer o metabolismo bacteriano. Superexpressão das proteínas *GroEL* e *GroER* também foi observada em *L. paracasei*, *L. delbrueckii*, *L. acidophilus* e em *L. plantarum* durante adaptação ácida (ANGELIS; GOBETTI, 2004; FALENTIN et al., 2010; WU; HE; ZHANG, 2014; ZHANG et al., 2020).

A função de elementos do DNA obteve 31 genes diferencialmente expressos, alguns deles relacionados a proteínas do tipo transposase, como nos genes *OA78_RS05010* do *L. curvatus*, *LDB_RS07740* do *L. delbrueckii* e *LAF_RS01020* do *L. fermentum* (Quadro 1). Esse mesmo mecanismo foi observado por Broadbent et al. (2010) que hipotetiza que esses elementos de DNA móveis que se inserem em diferentes locais do genoma em função de diferentes condições ambientais podem ser considerados como um importante mecanismo evolutivo e de adaptação aos microrganismos. No nosso estudo, fica também sugerida a participação desses elementos móveis na resposta ao ambiente acidificado.

Ressaltamos ainda que não foram encontradas na literatura informações específicas a respeito de muitos dos genes diferencialmente expressos ou daqueles que apresentaram os maiores valores de log2fold change em cada um dos genomas analisados. De qualquer forma, em termos funcionais, parece que a resposta à tolerância ao ácido em *Lactobacillus* spp envolve múltiplas funções, sendo a mais abundante (em termos de número de genes superexpressos em RC) a função de tradução e de biogênese. Essa função é compartilhada por quase todos os genomas avaliados (Figura 2), sugerindo um importante papel da tradução de proteínas na adaptação ao ambiente acidificado. Cindo dos genomas avaliados (*L. casei*, *L. crispatus*, *L. johnsonii*, *L. plantarum* e *L. rhamnosus*) inclusive apresentaram maiores valores de log2fold change para os genes associados à tal função. Transporte de nucleotídeos e metabolismo foi uma das mais abundantes em sete dos genomas analisados (*L. curvatus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus* e *L. salivarius*) (Figura 2). Isso significa que processos metabólicos básicos como síntese protéica e metabolismo de ácidos nucléicos são as principais funções desempenhadas pelos genes superexpressos em RC.

Apesar dessa observação, também é possível notar que a resposta ao ambiente acidificado é espécie-específica. *L. plantarum* e *L. curvatus* não apresentam a função de tradução e biogênese como a mais abundante, mas sim, transporte de nucleotídeos e metabolismo (*L. plantarum*) ou mesmo uma equidade entre as funções de transporte de nucleotídeos e metabolismo, elementos de DNA e transdução de sinal (*L. curvatus*). Além disso, a função de transporte de aminoácidos e metabolismo parece estar também relacionada à tolerância ao ácido em *L. delbrueckii* e *L. jensenii*, função de proteína de reparo em *L. buchneri* e *L. johnsonii*, enquanto que a função de produção de energia e conversão parecem estar mais relacionadas à tolerância ao ácido em *L. acidophilus* e *L. brevis*.

Não é possível compreendermos em detalhes de que forma essas diferentes funções contribuem para a aciduricidade dos genomas avaliados nesse estudo. Porém, esses resultados indicam prováveis vias necessárias para tolerância ao ácido e que viabilizam o crescimento dos *Lactobacillus* em biofilmes cariogênicos associados às superfícies radiculares com lesão cariiosa. Enquanto que esses dados nos ajudam a compreender as modificações fisiológicas e adaptativas em *Lactobacillus* decorrentes do processo saúde-doença, estudos mecanísticos devem ser conduzidos para validar os genes aqui identificados. De qualquer forma, os resultados desse estudo demonstram que a resposta de *Lactobacillus* ao ambiente acidificado é complexa e multifuncional e indicam possíveis caminhos para uma maior compreensão sobre esses mecanismos adaptativos.

6 CONCLUSÃO

Avaliando todos os genomas de *Lactobacillus* spp. encontramos que um total de 653 genes potencialmente associados a tolerância ao ácido estiveram diferencialmente expressos. Apesar de uma grande quantidade de genes de tolerância ácida estar presente nos *Lactobacillus* spp, uma pequena porcentagem parece estar super-expressa em RC sugerindo que esses genes desempenham um papel importante para a manutenção da viabilidade celular nas comunidades microbianas associadas à RC. Múltiplas funções estão envolvidas na tolerância ao ácido em *Lactobacillus* spp e funções espécie-específicas parecem também estar relacionadas com a sobrevivência de *Lactobacillus* spp em ambientes acidificados como o do biofilme cariogênico associado às superfícies radiculares com lesão de cárie.

REFERÊNCIAS

- ANGELIS M.; GOBBETTI, M. Environmental stress responses in *Lactobacillus*: a review. **Proteomics**, Weinheim, v. 4, n. 1, p. 106-122, Jan. 2004. DOI: 10.1002/pmic.200300497. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730676/>. Acesso em: 13 out. 2020.
- BADET, C.; THEBAUD, N. B. Ecology of *Lactobacilli* in the oral cavity: a review of literature. **The Open microbiology journal**, Hilversum, v. 2, p. 38-48, 2008. DOI: 10.2174/1874285800802010038. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19088910/>. Acesso em: 24 set. 2020.
- BADET, M. C.; RICHARD, B.; DORIGNAC, G. An in vitro study of the pH-lowering potential of salivary *lactobacilli* associated with dental caries. **Journal of Applied Microbiology**, Oxford, v. 90, n. 6, p. 1015-1018, Jun. 2001. DOI: 10.1046/j.1365-2672.2001.01340.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11412333/>. Acesso em: 24 set. 2020.
- BAKER, J. L.; FAUSTOFERRI, R. C.; QUIEVEY JR, R. G.J.L. Acid-adaptive mechanisms of *Streptococcus mutans*—the more we know, the more we don't. *Molecular oral Microbiology*, Compenhage, v. 32, n. 2, p. 107-117, 2017. DOI: 10.1111/omi.12162. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27115703/>. Acesso em: 05 abr.2021.
- BEIGHTON, D. *et al.* Salivary levels of *mutans streptococci*, *lactobacilli*, yeasts, and root caries prevalence in non-institutionalized elderly dental patients. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, Compenhage, v. 19, n. 5, p. 302-307, Out. 1991. DOI: 10.1111/j.1600-0528.1991.tb00172.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1742998/>. Acesso em: 23 set. 2020.
- BRAILSFORD, S. R. *et al.* The predominant aciduric microflora of root-caries lesions. **Journal of Dental Research**, Washington, v. 80, n. 9, p. 1828-1833, Set. 2001. DOI: 10.1177/00220345010800091101. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11926242/>. Acesso em: 09 out. 2020.
- BROADBENT, J. R. *et al.* Physiological and transcriptional response of *Lactobacillus casei* ATCC 334 to acid stress. **Journal of Bacteriology**, Washington, v. 192, n. 9, p. 2445-2458, Maio 2010. DOI: 10.1128/JB.01618-09. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20207759/>. Acesso em: 12 out. 2020.
- BYUN, R. *et al.* Quantitative analysis of diverse *Lactobacillus* species present in advanced dental caries. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 42, n. 7, p. 3128-3136, Jul. 2004. DOI: 10.1128/JCM.42.7.3128-3136.2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15243071/>. Acesso em: 15 set. 2020.
- CAUFIELD, P. W. *et al.* Diversity of *Lactobacilli* in the oral cavities of young women with dental caries. **Caries Research**, Basileia, v. 41, n. 1, p. 2-8, 2007. DOI: 10.1159/000096099. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17167253/>. Acesso em: 23 set. 2020.
- CAUFIELD, P. W. *et al.* Oral *Lactobacilli* and dental caries: a model for niche adaptation in humans. **Jdr Clinical Research supplement**, Chicago, v. 94, n. 9, p. 110-118, Mar. 2015. DOI: 10.1177/0022034515576052. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25758458/>. Acesso em: 14 set. 2020.

- CHEN, L. *et al.* Extensive description and comparison of human supra-gingival microbiome in root caries and health. **Plos One**, São Francisco, v. 10, n. 2, [artigo]e0117064 (15p.), Fev. 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0117064. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25658087/>. Acesso em: 19 set. 2020.
- CHOKSHI, A. *et al.* A correlative study of the levels of salivary *Streptococcus mutans*, *Lactobacilli* and *Actinomyces* with dental caries experience in subjects with mixed and permanent dentition. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology**, Ernakulam, v. 20, n. 1, p. 25-28, Abr. 2016. DOI: 10.4103/0973-029X.180916. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27194858/>. Acesso em: 09 out. 2020.
- DAME-TEIXEIRA, N. *et al.* *Actinomyces spp.* gene expression in root caries lesions. **Journal of Oral Microbiology**, Filadélfia, v. 8, n. 6, [artigo] 32383 (13p.), Set. 2016. DOI: 10.3402/jom.v8.32383. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27640531/>. Acesso em 26 out. 2020.
- DO, T. *et al.* Root surface biofilms and caries. **Monographs in Oral Science**, Basileia, v. 26, p. 26-34, 2017. DOI: 10.1159/000479304. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050018/>. Acesso em: 16 mar. 2020.
- FALENTIN, H. *et al.* Specific metabolic activity of ripening bacteria quantified by real-time reverse transcription PCR throughout Emmental cheese manufacture. **International journal of food microbiology**, Amsterdam, v. 144, n. 1, p. 10-19, 2010. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.06.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20630608/>. Acesso em: 08 mar. 2021.
- FOZO, E. M.; KAJIFASZ, J. K.; QUIVEY JR, R. G. Low pH-induced membrane fatty acid alterations in oral bacteria. **FEMS Microbiology Letters**, Amsterdam, v. 238, n. 2, p. 191-295, Set. 2004. DOI: 10.1016/j.femsle.2004.07.047. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15358413/>. Acesso em: 13 out. 2020.
- GUAN, N.; LIU, L. Microbial response to acid stress: mechanisms and applications. **Applied Microbiology and Biotechnology**, Berlim, v. 104, n. 1, p. 51-65, Jan. 2020. DOI: 10.1007/s00253-019-10226-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31773206/>. Acesso em: 13 out. 2020.
- HEUNIS, T. *et al.* Proteomic profiling of the acid stress response in *Lactobacillus plantarum* 423. **Journal of Proteome Research**, Washington, v. 13, n. 9, p. 4028-4039, Set. 2014. DOI: 10.1021/pr500353x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25068841/>. Acesso em: 24 out. 2020.
- JONG, A.; CHUNG, C.; OH, S. Bioconversion of Gamma-Aminobutyric Acid from Monosodium Glutamate by *Lactobacillus brevis* Bmb5. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, Seul, v. 29, n. 11, p. 1745-1748, Nov. 2019. DOI: 10.4014/jmb.1907.07004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31434366/>. Acesso em: 24 out. 2020.
- LOVE, M. I.; HUBER, W; ANDERS, S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. **Genome Biology**, Londres, v. 15, n. 12, p. 550-558, 2014.

DOI: 10.1186/s13059-014-0550-8. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25516281/>. Acesso em 25 out 2020.

MARSH, P. D. Are dental diseases examples of ecological catastrophes?. **Microbiology**, Reading, v.149, n. 2, p. 279-294, Fev. 2003. DOI: 10.1099/mic.0.26082-0. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12624191/>. Acesso em: 07 nov. 2020.

NEVES, B. G. *et al.* Quantitative analysis of biofilm bacteria according to different stages of early childhood caries. **Archives of Oral Biology**, Oxford, v. 96, p. 155-161, Dez. 2018.

DOI: 10.1016/j.archoralbio.2018.09.007. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30261443/>. Acesso em: 16 set. 2020.

NYVAD, B.; FEJERSKOV, O. Root surface caries: clinical, histopathological and microbiological features and clinical implications. **International Dental Journal**, Londres, v. 32, n. 4, p. 311-326, Dez. 1982.

OWEN, O. W; CHARLOTTE, N. C. A study of bacterial counts (*Lactobacilli*) in saliva related to orthodontic appliances; a preliminary report. **American Journal of Orthodontics**, San Luis, v. 35, n. 9, p. 672-678, Set. 1949.

PAPADIMITRIOU, K. *et al.* Stress physiology of lactic acid bacteria. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, Washington, v. 80, n. 3, p. 837- 890, Jul. 2016. DOI:

10.1128/MMBR.00076-15. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27466284/>. Acesso em: 21 out. 2020.

PITTS, N. B.; ZERO, D. **White Paper on Dental Caries Prevention and Management: A summary of the current evidence and the key issues in controlling this preventable disease.**

Genebra: World Dental Federation, 2016. E-book. Disponível em:

<https://www.fdiworlddental.org/resources/white-papers/white-paper-on-dental-caries-prevention-and-management>. Acesso em: 07 out. 2020.

PITTS, N. B. *et al.* Dental caries. **Nature Reviews Disease Primers**, Londres, v. 3, [artigo] 17030 (33p.), Maio 2017. DOI: 10.1038/nrdp.2017.30. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28540937/>. Acesso em: 15 set. 2020.

PIWAT, S. *et al.* Lactobacillus species and genotypes associated with dental caries in Thai preschool children. **Molecular Oral Microbiology**, Compenhage, v. 25, n. 2, p. 157-164, Abr. 2010. DOI: 10.1111/j.2041-1014.2009.00556.x. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20331803/>. Acesso em: 15 set. 2020.

PREZA, D. *et al.* Microarray analysis of the microflora of root caries in elderly. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, Berlim, v. 28, n. 5, p. 509-517, Maio 2009. DOI: 10.1007/s10096-008-0662-8. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19039610/>. Acesso em: 09 out. 2020.

QUIVEY JR, R. G.; KUHNERT, W. L.; HAHN, K. Genetics of acid adaptation in oral streptococci. **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine**, Boca Raton, v. 12, n. 4, p. 301-314, 2001. DOI: 10.1177/10454411010120040201. Disponível em:

<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/10454411010120040201>. Acesso em: 07 nov. 2020.

REIS, A. C. M. *et al.* Quantification and gene expression of *Lactobacillus casei* group species associated with dentinal lesions in early childhood caries. **The Saudi Dental Journal**, Riade, v. 33, n. 2, p. 69-77, 2021. DOI: 10.1016/j.sdentj.2020.01.006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1013905219309381>. Acesso em: 08 abr. 2021.

SHAW, N.; HEATHERINGTON, K.; BADDILEY, J. The glycolipids of *Lactobacillus casei* A.T.C.C. 7469. **The Biochemical Journal**, Londres, v. 107, n. 4, p. 491-496, Abr. 1968. DOI: 10.1042/bj1070491. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5660629/>. Acesso em: 15 out. 2020.

SMITH, S. I. *et al.* *Lactobacilli* in human dental caries and saliva. **Microbios**, Cambridge, v. 105, n. 411, p. 77-85, 2001.

SOUNAH, S. A.; MADFA, A. A. Correlation between dental caries experience and the level of *Streptococcus mutans* and *lactobacilli* in saliva and carious teeth in a Yemeni adult population. **Bmc Research Notes**, Londres, v. 13, n. 1, [artigo] 112 (6p.), Fev. 2020. DOI: 10.1186/s13104-020-04960-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32103773/>. Acesso em: 16 set. 2020.

TAKAHASHI, N.; NYVAD, B. Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process. **Caries Research**, Basileia, v. 42, n. 6, p. 409-418, Out. 2008. DOI: 10.1159/000159604. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18832827/>. Acesso em: 21 set. 2020.

TAKAHASHI, N.; NYVAD, B. Ecological hypothesis of dentin and root caries. **Caries Research**, Basileia, v. 50, n. 4, p. 422-431, Mar. 2016. DOI: 10.1159/000447309. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27458979/>. Acesso em: 19 set. 2020.

TANNER, A. C. R. *et al.* The Caries Microbiome: Implications for Reversing Dysbiosis. **Advances in Dental Research**, Washington, v. 29, n. 1, p. 78-85, Fev. 2018. DOI: 10.1177/0022034517736496. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29355414/>. Acesso em: 19 set. 2020.

VADILLO-RODRÍGUEZ, V. *et al.* Role of lactobacillus cell surface hydrophobicity as probed by AFM in adhesion to surfaces at low and high ionic strength. **Colloids and Surfaces**, Amsterdam, v. 41, n. 1, p. 33-41, Mar. 2005. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2004.10.028. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15698754/>. Acesso em: 24 set. 2020.

VAN DE GUCHTE, M. *et al.* Stress responses in lactic acid bacteria. *Antonie Van Leeuwenhoek*, Amsterdam, v. 82, n. 1-4, p. 187-216, Ago. 2002.

WU, C. *et al.* A combined physiological and proteomic approach to reveal lactic-acid-induced alterations in *Lactobacillus casei* Zhang and its mutant with enhanced lactic acid tolerance. **Applied Microbiology and Biotechnology**, Berlim, v. 93, n. 2, p. 707-722, Jan. 2012. DOI: 10.1007/s00253-011-3757-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22159611/>. Acesso em: 24 out. 2020.

WU, C. *et al.* Aspartate protects *Lactobacillus casei* against acid stress. **Applied Microbiology and Biotechnology**, Berlim, v. 97, n. 9, p. 4083-4093, Maio 2013. DOI: 10.1007/s00253-012-4647-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23292549/>. Acesso em: 12 out. 2020.

WU, C.; HE, G.; ZHANG, J. Physiological and proteomic analysis of *Lactobacillus casei* in response to acid adaptation. **Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology**, Houndmills, v. 41, n. 10, p. 1533-1540, Out. 2014. DOI: 10.1007/s10295-014-1487-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25062817/>. Acesso em: 13 out. 2020.

ZHANG, J. *et al.* Effects of Fructose and Overexpression of Shock-Related Gene groLon Plantaricin Q7 Production. **Probiotics and antimicrobial proteins**, [S.l.], v. 12, n. 1, p. 32-38, 2020. DOI: 10.1007/s12602-019-09537-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30887309/>. Acesso em 08 mar.2021.

ZHENG, J. *et al.* Microbiome of deep dentinal caries from reversible pulpitis to irreversible pulpitis. **Journal of Endodontics**, Baltimore, v. 45, n. 3, p. 302-309, Mar. 2019. DOI: 10.1016/j.joen.2018.11.017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30803537/>. Acesso em: 17 set. 2020.

**APÊNDICE A - GENES DE TOLERÂNCIA ÁCIDA DIFERENCIALMENTE
EXPRESSOS POR GENOMA DE *LACTOBACILLUS* SPP E FUNÇÕES ASSOCIADAS.**

Lactobacillus acidophilus = 33 genes com expressão diferencial (28,44% em relação ao total 116)

Função	Gene	Log2FoldChange	Pvalue
Produção de energia e conversão	<i>LBA0778</i>	7,232770934	1,37E-21
Produção de energia e conversão	<i>LBA0776</i>	5,481536272	5,44E-16
Produção de energia e conversão	<i>LBA0774</i>	11,59327722	3,55E-13
Produção de energia e conversão	<i>LBA0775</i>	8,940023289	4,54E-08
Produção de energia e conversão	<i>LBA0772</i>	8,568343514	2,51E-07
Produção de energia e conversão	<i>LBA0773</i>	8,668235531	1,82E-06
Produção de energia e conversão	<i>LBA0777</i>	7,425556047	2,30E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA0533 (gatB)</i>	10,2056225	1,19E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA1536(rplT)</i>	9,889959075	2,10E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA0316</i>	9,546881668	6,27E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA0292(rplD)</i>	9,481601224	3,72E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA0318(rplQ)</i>	9,409505962	4,03E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA0007(rpsF)</i>	7,936494209	1,57E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA0532(gatA)</i>	7,810815359	0,000160913
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA1270(rpsB)</i>	7,76443828	0,000166823
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA0309(rplO)</i>	7,62114806	0,000172551
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA0297(rpsC)</i>	7,611082466	0,000220711
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA0293(rplW)</i>	7,551716114	0,000231986
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA1543(thrS)</i>	6,718270142	0,000267076
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA0288</i>	7,257537526	0,000403157
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA0289(fusA)</i>	4,029555929	0,000413431
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA0304(rpsH)</i>	7,201167816	0,000445611

Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA0300(rpsQ)</i>	7,129851944	0,000506138
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBA1337(rpmA)</i>	6,647686972	0,000803383
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LBA1665(oppA)</i>	7,999031314	1,48E-05
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LBA0851(lysA)</i>	7,010301572	0,000611498
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LBA1961</i>	6,789317834	0,000915592
Elementos de DNA	<i>LBA1420</i>	8,188159754	1,82E-05
Elementos de DNA	<i>LBA1722</i>	7,57694187	2,50E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LBA1952</i>	7,58356377	6,12E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LBA0245(guaA)</i>	7,334978464	7,87E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LBA1242(aprT)</i>	7,188327307	0,000178745
Reparo de proteínas	<i>LBA0846(tig)</i>	7,743687716	0,000204119

Lactobacillus brevis = 11 genes com expressão diferencial (10,69% em relação ao total 103)

Função	Gene	log2FoldChange	Pvalue
Produção de energia e conversão	<i>LVIS_RS17770</i>	6,0924208	6,05E-08
Produção de energia e conversão	<i>LVIS_RS17780</i>	7,380105779	4,90E-05
Reparo de Proteínas	<i>LVIS_RS14560</i>	8,675653477	6,06E-07
Reparo de Proteínas	<i>LVIS_RS18005</i>	6,796463562	0,000353795
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LVIS_RS18590</i>	6,269031146	2,55E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LVIS_RS19755</i>	5,630108002	3,32E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LVIS_RS18035</i>	7,059553986	0,000185206
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LVIS_RS19715</i>	5,833354103	0,000276804
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LVIS_RS19725</i>	5,576816586	0,000288109
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LVIS_RS16335</i>	6,802369687	0,000593158
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LVIS_RS19770</i>	6,442778516	0,001023012

Lactobacillus buchneri = 16 genes com expressão diferencial (13,67 % em relação ao total 117)

Função	Gene	log2FoldChange	Pvalue
--------	------	----------------	--------

Reparo de Proteínas	<i>LBUCD034_RS07265</i> (<i>groL</i>)	6,148872761	3,25E-06
Reparo de Proteínas	<i>LBUCD034_RS07270</i>	6,967613807	0,000290465
Reparo de Proteínas	<i>LBUCD034_RS07085</i>	6,800511522	0,000406936
Reparo de Proteínas	<i>LBUCD034_RS05485</i>	4,845666891	0,000443047
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LBUCD034_RS02605</i>	7,611761335	4,45E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LBUCD034_RS04825</i>	7,303814092	0,000104515
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBUCD034_RS08760</i>	4,681663602	9,47E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBUCD034_RS03880</i>	4,418008441	0,000114594
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBUCD034_RS08765</i>	7,004027965	0,000132755
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBUCD034_RS08735</i>	6,933796389	0,000200828
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBUCD034_RS08645</i>	6,753531045	0,000490468
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBUCD034_RS08010</i>	6,585056362	0,000864813
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBUCD034_RS05740</i>	6,568779029	0,000898543
Produção de energia e conversão	<i>LBUCD034_RS04855</i>	4,971309731	0,00020969
Produção de energia e conversão	<i>LBUCD034_RS04860</i> (<i>atpD</i>)	4,673476424	0,000315687
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LBUCD034_RS01290</i>	6,643986208	0,001116648

Lactobacillus casei = 1 gene com expressão diferencial (0,70% em relação ao total 142)

Função	Gene	log2FoldChange	Pvalue
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LBCZ_RS05780</i>	6,733846849	0,000489338

Lactobacillus crispatus = 91 genes com expressão diferencial (94,79% em relação ao total 96)

Função	Gene	log2FoldChange	pvalue
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS00035</i>	7,777264909	2,10439E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS00290</i>	6,521221476	0,000979367
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01335</i>	8,976483125	5,66477E-07

Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01495</i>	9,453611881	3,47668E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01500</i>	9,075225045	5,57671E-40
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01510</i>	12,54822353	5,98575E-16
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01515</i>	10,49259993	8,71808E-12
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01520</i>	9,020850491	3,08473E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01525</i>	10,43720703	1,23458E-11
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01530</i>	11,42813511	7,32801E-13
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01540</i>	12,14087986	8,8341E-15
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01545</i>	10,08636773	1,0305E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01550</i>	7,239394408	8,758E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01555</i>	11,13567129	3,39336E-12
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01560</i>	11,42200956	6,20181E-13
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01565</i>	10,2024127	1,68259E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01570</i>	8,65329235	2,58802E-14
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01580</i>	11,62534123	2,63983E-13
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01585</i>	11,07503202	2,18895E-12
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01590</i>	11,43064184	6,01042E-13
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01595</i>	11,63273657	8,91751E-18
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01600</i>	8,303123991	5,38686E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01605</i>	9,800692986	5,29857E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01620</i>	6,485716997	1,19374E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01625</i>	8,930783751	1,06852E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01630</i>	9,903817833	7,01288E-14
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01635</i>	9,837368927	2,96887E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01645</i>	10,11924909	7,33703E-10

Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01855</i>	9,656456882	4,73694E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01860</i>	7,583401857	5,1007E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS02390</i>	7,070622771	0,000214774
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS02805</i>	10,33329609	1,08641E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS02815</i>	10,79503671	8,2305E-12
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS04050</i>	10,7399473	2,88931E-11
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS04345</i>	7,854938922	2,5942E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS04435</i>	8,186428867	5,54793E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS04440</i>	7,857795348	2,78174E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS04455</i>	7,297570035	2,15335E-43
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS05185</i>	10,48813371	8,96771E-12
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS06335</i>	8,70203946	6,81912E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS06340</i>	6,717274862	9,09363E-16
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS06355</i>	10,24817631	6,85664E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS06390</i>	9,841245462	3,9601E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS06400</i>	9,1708187	1,47125E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS06405</i>	7,562468164	2,49622E-11
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS06485</i>	8,603867585	1,66906E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS06695</i>	10,41466522	2,80888E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS06705</i>	10,02976939	9,06327E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS06715</i>	8,532725962	1,63834E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS07545</i>	7,989746197	1,72507E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS02810 (gatA)</i>	10,94267788	6,32548E-12
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LCRIS_RS01575 (rpsN)</i>	11,71207594	8,05981E-14
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LCRIS_RS02150</i>	9,470305828	9,61302E-09

Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LCRIS_RS04490</i>	9,387800224	6,34207E-08
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LCRIS_RS06710</i>	9,069406685	9,4674E-08
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LCRIS_RS07425</i>	6,503410385	0,001004968
Transporte de carboidratos e metabolismo	<i>LCRIS_RS07015</i>	8,233813363	4,81762E-06
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LCRIS_RS01205</i>	10,14698209	5,15505E-10
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LCRIS_RS01615</i>	7,334414487	3,25584E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LCRIS_RS02745</i>	9,602607158	5,19011E-09
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LCRIS_RS03075</i>	8,385208647	2,44018E-06
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LCRIS_RS03965</i>	10,67819411	6,04287E-11
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LCRIS_RS04320</i>	9,968406623	2,48462E-09
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LCRIS_RS06280</i>	8,60306973	1,06793E-06
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LCRIS_RS06865</i>	7,344012077	0,000161734
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LCRIS_RS09595</i>	9,686057617	8,03381E-09
Reparo de proteínas	<i>LCRIS_RS02015</i>	9,000284706	1,27063E-07
Reparo de proteínas	<i>LCRIS_RS02020</i>	9,761859947	1,04276E-18
Reparo de proteínas	<i>LCRIS_RS04315</i>	7,234776361	0,000133462
Reparo de proteínas	<i>LCRIS_RS04460</i>	10,6127203	4,0673E-12
Reparo de proteínas	<i>LCRIS_RS04465</i>	9,442025007	1,91997E-08
Reparo de proteínas	<i>LCRIS_RS06305</i>	9,789037712	2,08066E-09
Reparo de proteínas	<i>LCRIS_RS06310</i>	8,300851084	1,43332E-21
Reparo de proteínas	<i>LCRIS_RS06315</i>	10,31637793	2,51159E-10
Reparo de proteínas	<i>LCRIS_RS06320</i>	9,991748798	7,81574E-10
Produção de energia e conversão	<i>LCRIS_RS03970</i>	7,130986502	6,20654E-05
Produção de energia e conversão	<i>LCRIS_RS03985</i>	6,849957308	0,000836316
Produção de energia e conversão	<i>LCRIS_RS03990</i>	11,36714208	1,65931E-12
Produção de energia e conversão	<i>LCRIS_RS03995</i>	10,87054361	2,61594E-11
Produção de energia e conversão	<i>LCRIS_RS04000</i>	11,94316751	1,2944E-13
Produção de energia e conversão	<i>LCRIS_RS04005</i>	9,88555311	1,856E-09
Elementos de DNA	<i>LCRIS_RS07195</i>	8,130004524	0,000426093
Elementos de DNA	<i>LCRIS_RS07950</i>	7,928956185	1,21883E-06

Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LCRIS_RS01130</i>	10,40736081	1,48114E-10
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LCRIS_RS04250</i>	9,207705211	1,08164E-07
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LCRIS_RS04280</i>	9,661940474	7,32146E-09
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LCRIS_RS04285</i>	10,99586829	4,68729E-12
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LCRIS_RS04290</i>	8,747610262	5,9172E-07
Biogênese do envelope celular	<i>LCRIS_RS01195</i>	8,130004524	5,784E-06
Biogênese do envelope celular	<i>LCRIS_RS08610</i>	7,928956185	1,73548E-05
Biogênese do envelope celular	<i>LCRIS_RS09770</i>	10,05609399	1,59163E-09

Lactobacillus curvatus = 3 genes com expressão diferencial (2,80% em relação ao total 107)

Função	Gene	log2FoldChange	Pvalue
Elementos de DNA	<i>OA78_RS05010</i>	8,100657226	1,20E-05
Transdução de sinal	<i>OA78_RS01765</i>	6,752719155	0,000345214
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>OA78_RS04325</i> (<i>pyrH</i>)	4,957771956	0,001105841

Lactobacillus delbrueckii = 12 genes com expressão diferencial (10,90% em relação ao total 110)

Função	Gene	log2FoldChange	pvalue
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>purH_25_</i>	5,574036914	1,21E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LDB_RS01225</i>	6,739027036	0,000213102
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LDB_RS05590</i>	6,850110286	0,000860917
Biogênese do envelope celular	<i>LDB_RS08585</i>	7,392356378	4,93E-05
Elementos de DNA	<i>LDB_RS07740</i>	7,613718981	6,11E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LDB_RS05885</i>	7,362508187	0,000189969
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LDB_RS01680</i>	4,944343204	0,000254831
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LDB_RS03410</i>	7,123965165	0,000480022

Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LDB_RS03405</i>	6,843612878	0,000824961
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LDB_RS01055</i>	7,062128639	0,000308264
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LDB_RS01050</i>	6,953255775	0,000439962
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LDB_RS01045</i>	6,624757075	0,001171172

Lactobacillus fermentum = 98 genes com expressão diferencial (78,4% em relação ao total 125)

Função	Gene	log2FoldChange	pvalue
Biogênese do envelope celular	<i>LAF_RS08425</i>	8,883281536	9,34549E-14
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LAF_RS03375</i>	6,990117726	6,87601E-09
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LAF_RS03405</i>	7,182928536	4,41074E-09
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LAF_RS03415</i>	6,768054254	1,96276E-09
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LAF_RS06765</i>	8,724957545	8,04914E-14
Elementos de DNA	<i>LAF_RS00385</i>	9,526136994	7,45241E-09
Elementos de DNA	<i>LAF_RS01020</i>	12,06482187	4,03327E-15
Elementos de DNA	<i>LAF_RS04640</i>	7,681828259	4,47686E-05
Elementos de DNA	<i>LAF_RS05775</i>	6,552114951	0,000769987
Elementos de DNA	<i>LAF_RS06050</i>	7,281011343	6,74373E-10
Elementos de DNA	<i>LAF_RS06280</i>	8,936130598	2,19063E-07
Elementos de DNA	<i>LAF_RS06635</i>	7,471391661	5,02379E-07
Elementos de DNA	<i>LAF_RS06945</i>	8,042878319	7,58571E-10
Elementos de DNA	<i>LAF_RS08040</i>	7,861954992	1,55396E-05
Elementos de DNA	<i>LAF_RS08045</i>	7,893477297	1,37604E-05
Elementos de DNA	<i>LAF_RS08360</i>	8,60831377	7,46576E-14
Elementos de DNA	<i>LAF_RS08930</i>	6,859795903	5,09739E-07
Elementos de DNA	<i>LAF_RS09810</i>	10,99697645	4,88807E-12
Elementos de DNA	<i>LAF_RS10150</i>	8,694692085	2,85775E-18
Elementos de DNA	<i>LAF_RS10205</i>	7,938509768	2,39157E-05
Produção de energia e conversão	<i>LAF_RS02495</i>	4,654532079	0,000636813
Produção de energia e conversão	<i>LAF_RS02500</i>	7,082979742	1,75127E-08
Produção de energia e conversão	<i>LAF_RS02505</i>	4,4618083	0,000987124

Produção de energia e conversão	<i>LAF_RS02510</i>	4,875476294	0,000289364
Produção de energia e conversão	<i>LAF_RS02530</i>	5,387020134	7,50102E-06
Produção de energia e conversão	<i>LAF_RS05590</i>	7,224151864	0,00040152
Reparo de proteínas	<i>LAF_RS01900</i>	9,067061233	5,77358E-12
Reparo de proteínas	<i>LAF_RS01905</i>	4,85785953	0,000997764
Reparo de proteínas	<i>LAF_RS04420</i>	7,561977814	4,56055E-12
Reparo de proteínas	<i>LAF_RS04425</i>	4,228517974	1,12243E-05
Reparo de proteínas	<i>LAF_RS04430</i>	8,876873159	9,21038E-15
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS00035</i>	7,564338138	4,55592E-14
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS01625</i>	6,580508309	1,16243E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS01630</i>	9,05592741	3,82621E-12
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS02135</i>	8,500147794	7,95955E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS02830</i>	9,760658597	9,67473E-15
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS03465</i>	8,552216781	3,59725E-13
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS03590</i>	8,69103254	3,11387E-12
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS03595</i>	7,871177375	5,50235E-11
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS04205</i>	6,612086198	3,79067E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS04210</i>	7,262347547	3,86038E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS04220</i>	6,922412407	9,00957E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS04285</i>	8,012814305	4,70848E-14
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS04300</i>	5,914128509	1,4874E-13
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS06985</i>	8,738491853	4,74939E-15
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS07185</i>	8,50468644	4,27546E-12
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS07200</i>	8,459917335	1,29641E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS07340</i>	8,93188427	4,43112E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS07415</i>	7,59991576	8,86815E-11
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08250</i>	9,924030337	5,69524E-09

Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08390</i>	6,705738776	7,10522E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08400</i>	9,100288746	1,63826E-11
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08475</i>	6,650060327	1,44947E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08510</i>	6,742487119	1,36636E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08515</i>	5,632487917	1,06625E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08520</i>	6,364607083	2,1021E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08525</i>	5,66179771	1,48011E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08530</i>	4,596321035	0,000945235
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08535</i>	4,584026975	0,000691753
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08550</i>	5,864117343	1,48942E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08560</i>	6,357452968	5,3676E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08565</i>	6,754921331	6,79107E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08570</i>	6,481339318	5,06243E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08575</i>	4,335228568	0,000785601
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08580</i>	6,171571094	5,91999E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08585</i>	6,742375716	1,25913E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08595</i>	5,143445503	3,54399E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08600</i>	4,701622429	0,000485099
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08610</i>	7,8804556	5,36963E-13
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08620</i>	5,210574876	2,6262E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS10355</i>	7,561502465	1,70296E-11
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08395 (gatA)</i>	8,065757485	1,22432E-11
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LAF_RS08540 (rpsN)</i>	6,058851642	1,26883E-06
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LAF_RS03095</i>	8,303547535	1,19735E-11
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LAF_RS04445</i>	10,4330592	1,82565E-10

Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LAF_RS04455</i>	9,634441253	1,78619E-08
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LAF_RS04460</i>	10,46586948	1,83903E-10
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LAF_RS04470</i>	9,638166692	1,08293E-08
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LAF_RS04475</i>	9,95256598	2,48323E-09
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LAF_RS04480</i>	9,694847171	8,92036E-09
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LAF_RS04490</i>	6,59698227	1,68109E-07
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LAF_RS05000</i>	7,835421589	1,07327E-11
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LAF_RS07195</i>	9,040701693	2,98185E-13
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LAF_RS10265</i>	8,467837988	7,32715E-14
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LAF_RS04465</i> (<i>hisB</i>)	9,298585711	1,368E-07
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LAF_RS00240</i>	8,869163952	3,15493E-11
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LAF_RS00650</i>	8,974614531	1,71419E-14
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LAF_RS00675</i>	8,779218959	5,362E-07
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LAF_RS00705</i>	7,81918805	4,09604E-11
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LAF_RS00710</i>	9,322018958	9,89801E-14
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LAF_RS01485</i>	7,918050566	6,73692E-13
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LAF_RS02475</i>	9,039349867	1,97932E-13
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LAF_RS03445</i>	8,527355245	6,21963E-11
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LAF_RS03670</i>	8,546230377	6,47749E-12
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LAF_RS07300</i>	9,921978252	2,83422E-09
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LAF_RS07735</i>	11,09263309	2,74691E-12
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LAF_RS08500</i>	6,985199978	8,67248E-10
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LAF_RS10285</i>	7,016419282	2,10615E-08

Lactobacillus gasserii = 92 genes com expressão diferencial (85,18% em relação ao total 108)

Função	Gene	log2FoldChange	pvalue
--------	------	----------------	--------

Biogênese do envelope celular	<i>LGAS_RS05565</i>	10,37588618	1,7949E-17
Biogênese do envelope celular	<i>LGAS_RS05570</i>	10,06657684	6,85563E-10
Biogênese do envelope celular	<i>LGAS_RS05580</i>	11,31390049	2,19008E-13
Biogênese do envelope celular	<i>LGAS_RS08925</i>	5,258834652	0,000291422
Biogênese do envelope celular	<i>LGAS_RS08930</i>	7,309632356	1,41164E-09
Biogênese do envelope celular	<i>LGAS_RS08935</i>	7,832179994	1,47184E-11
Biogênese do envelope celular	<i>LGAS_RS08940</i>	6,045782432	2,2417E-12
Biogênese do envelope celular	<i>LGAS_RS08945</i>	7,665147497	3,22925E-05
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LGAS_RS03550</i>	7,736543445	7,47064E-08
Elementos do DNA	<i>LGAS_RS02030</i>	8,23049139	8,72603E-11
Elementos do DNA	<i>LGAS_RS02035</i>	8,552803641	8,52194E-13
Elementos do DNA	<i>LGAS_RS02625</i>	9,036200469	1,26699E-07
Elementos do DNA	<i>LGAS_RS04585</i>	8,980222831	2,9667E-07
Elementos do DNA	<i>LGAS_RS07060</i>	8,511673842	1,5323E-06
Elementos do DNA	<i>LGAS_RS07625</i>	9,012244549	1,65522E-07
Elementos do DNA	<i>LGAS_RS08155</i>	7,535695398	3,22668E-05
Produção de energia e conversão	<i>LGAS_RS06080</i>	6,508278601	8,65046E-09
Produção de energia e conversão	<i>LGAS_RS06095</i>	4,661865461	0,000195067
Produção de energia e conversão	<i>LGAS_RS06100</i>	5,131824115	0,000204194
Produção de energia e conversão	<i>LGAS_RS06105</i>	4,998710546	0,000295207
Produção de energia e conversão	<i>LGAS_RS06110</i>	7,356526366	5,51801E-09
Produção de energia e conversão	<i>LGAS_RS06115</i>	6,670562897	8,17815E-08
Reparo de proteínas	<i>LGAS_RS02000</i>	7,816155818	1,18699E-10
Reparo de proteínas	<i>LGAS_RS02005</i>	6,624564801	4,16284E-20
Reparo de proteínas	<i>LGAS_RS04040</i>	8,335793148	4,3127E-14
Reparo de proteínas	<i>LGAS_RS04045</i>	5,429315722	4,41876E-13
Reparo de proteínas	<i>LGAS_RS04050</i>	10,30379137	3,72675E-17
Reparo de proteínas	<i>LGAS_RS05735</i>	6,242600659	7,71451E-08
Reparo de proteínas	<i>LGAS_RS05875</i>	7,125825197	4,04878E-09
Reparo de proteínas	<i>LGAS_RS06440</i>	7,851594205	2,51923E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS00035</i>	9,652912737	7,57793E-09

Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01285</i>	8,035526735	1,46389E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01425</i>	6,661468808	1,77792E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01430</i>	6,523793891	1,31739E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01435</i>	6,9220131	8,03973E-11
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01445</i>	6,319951473	8,68475E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01450</i>	4,734982889	2,34176E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01460</i>	6,978408381	2,56176E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01470</i>	7,220682841	2,60285E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01475</i>	4,551253006	1,00617E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01480</i>	6,929592969	1,74293E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01485</i>	6,549250761	6,659E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01495</i>	6,180671229	1,16811E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01500</i>	6,415755689	3,45833E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01505</i>	6,83738754	9,83529E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01510</i>	6,479089339	2,64074E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01515</i>	6,433661879	5,00295E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01520</i>	6,073982201	9,29945E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01535</i>	6,65702812	5,02968E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01540</i>	6,963394608	1,64258E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01545</i>	6,585736584	3,33407E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01555</i>	6,470789382	1,46885E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01770</i>	6,7818427	5,95503E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01860</i>	8,968086235	6,38226E-14
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS01870</i>	7,967510187	2,08484E-14
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS03660</i>	7,783978916	2,95446E-11

Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS03665</i>	6,327904982	1,62537E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS03865</i>	6,530554395	5,43552E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS03940</i>	5,951869445	2,51664E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS03945</i>	6,462057582	3,12523E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS03955</i>	7,196997964	8,96E-11
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS04005</i>	7,956717996	5,30497E-13
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS04010</i>	7,987104237	1,39797E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS05755</i>	9,300107505	5,09889E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS05760</i>	6,599375505	5,7804E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS05810</i>	9,213079162	8,73621E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS06025</i>	7,511138631	3,45274E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS06125</i>	8,379291922	2,29049E-13
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS06395</i>	6,776922582	7,82835E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS06825</i>	8,318362637	1,59744E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGAS_RS06915</i>	7,30663478	8,02783E-12
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LGAS_RS01755</i>	8,12392354	7,12649E-09
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LGAS_RS01760</i>	8,053859569	6,08789E-06
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LGAS_RS01765</i>	8,066410215	1,17096E-09
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LGAS_RS02615</i>	7,631965103	6,27301E-11
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LGAS_RS02620</i>	7,243611909	5,49303E-08
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LGAS_RS03580</i>	9,108997751	2,3733E-29
Transporte de aminoácido e metabolismo	<i>LGAS_RS03825</i>	8,93976179	1,34949E-16
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGAS_RS01125</i>	8,749779318	4,31163E-07
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGAS_RS01530</i>	5,324868307	3,07076E-07
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGAS_RS01920</i>	6,308585446	3,42108E-08

Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGAS_RS02315</i>	8,515909172	1,21376E-09
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGAS_RS02650</i>	8,044907385	1,2851E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGAS_RS04070</i>	9,422998131	1,52304E-08
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGAS_RS05340</i>	8,72370037	4,07075E-07
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGAS_RS05365</i>	9,454379743	2,08309E-08
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGAS_RS05375</i>	10,18892036	2,95917E-10
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGAS_RS05870</i>	7,634417933	1,44416E-10
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGAS_RS06120</i>	5,854308535	1,34224E-06
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGAS_RS06825</i>	8,318362637	1,59744E-09
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGAS_RS07525</i>	7,227674329	5,36481E-11
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGAS_RS08385</i>	7,667374601	1,04812E-10

Lactobacillus jensenii = 4 genes com expressão diferencial (4,21% em relação ao total 95)

Função	Gene	log2FoldChange	Pvalue
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>HMPREF0526_RS06110</i>	7,660340742	5,15E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0526_RS00565</i>	4,485816176	0,000191141
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0526_RS04390</i>	6,466804403	0,001075038
Produção de energia e conversão	<i>HMPREF0526_RS04160</i>	6,748727074	0,000454293

Lactobacillus johnsonii = 41 genes com expressão diferencial (42,70% em relação ao total 96)

Função	Gene	Log2FoldChange	pvalue
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS04355</i>	5,843282605	1,23E-13
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS01875</i>	10,26237115	3,75E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS06455</i>	9,7832647	3,92E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS01885</i>	9,634796994	1,07E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS01810</i>	9,463117783	7,67E-08

Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS03700</i>	9,046295179	1,32E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS07625</i>	8,9067258	2,46E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS01910</i>	5,999719492	4,11E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS01840</i>	8,823670469	7,17E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS01790</i>	8,316862816	7,45E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS01795</i>	8,822200634	8,99E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS01825</i>	8,828573261	1,29E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS06515</i>	8,424483905	2,31E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS07615</i>	8,082719518	6,48E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS01820</i>	5,858268048	1,22E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS01900</i>	8,012054904	1,23E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS07620 (gatA)</i>	7,984925905	1,44E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS00035</i>	6,288213315	1,53E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS06520</i>	7,67261033	2,45E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS01920</i>	7,706400128	4,21E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS04340</i>	7,38630877	5,33E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS04070</i>	7,387775507	8,14E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS01865</i>	7,037771233	0,00015219
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS06595</i>	7,004309932	0,000181462
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS06795</i>	6,649054247	0,000604267
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS01780</i>	4,36830276	0,000640282
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LJ_RS04745</i>	6,581035066	0,000706155
Reparo de Proteínas	<i>LJ_RS06415</i>	5,695404217	2,47E-08
Reparo de Proteínas	<i>LJ_RS02440</i>	7,457701719	2,75E-06
Reparo de Proteínas	<i>LJ_RS02435</i>	7,388885339	4,67E-05
Reparo de Proteínas	<i>LJ_RS06425</i>	6,819868635	0,00028555
Reparo de Proteínas	<i>LJ_RS06420</i>	6,581713369	0,000635544
Reparo de Proteínas	<i>LJ_RS04360</i>	5,315303118	0,000783493

Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LJ_RS08450</i>	8,99531098	3,48E-08
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LJ_RS07095</i>	8,070144887	9,31E-06
Produção de energia e conversão	<i>LJ_RS04010</i>	5,892106988	6,08E-06
Produção de energia e conversão	<i>LJ_RS04000</i>	4,577551884	3,12E-05
Biogênese do envelope celular	<i>LJ_RS04555</i>	8,001517309	1,00E-05
Biogênese do envelope celular	<i>LJ_RS04550</i>	6,820197778	0,000886506
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LJ_RS01175</i>	4,828516727	0,000738935
Transporte de carboidratos e metabolismo	<i>LJ_RS08300</i>	6,55827888	0,000976527

Lactobacillus paracasei = 17 genes com expressão diferencial (9,44% em relação ao total 180)

Função	Gene	log2FoldChange	Pvalue
Produção de energia e conversão	<i>LSEI_1164 - FATPase</i>	6,179930083	3,99E-06
Produção de energia e conversão	<i>LSEI_1166 - FATPase</i>	4,117453984	3,83E-05
Produção de energia e conversão	<i>LSEI_0740</i>	5,913854285	0,001077878
Reparo de Proteínas	<i>LSEI_1848</i>	6,948968705	0,001415254
Reparo de Proteínas	<i>LSEI_1762</i>	4,742403692	0,000954799
Função desconhecida	<i>LSEI_1868</i>	6,985732746	0,001627143
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LSEI_0098</i>	5,811034785	0,000275416
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>hisD</i>	6,591400725	0,000900848
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LSEI_1288</i>	5,940284077	0,000909064
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LSEI_1574</i>	6,983195406	0,0004303
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>smpB</i>	6,644509467	0,000603838
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>Def</i>	6,711210169	0,000654583
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>RpsO</i>	6,367612921	0,001060793
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LSEI_1119</i>	6,726873578	0,000662539
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LSEI_1557</i>	6,522018456	0,000772259
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LSEI_1120</i>	6,004135014	0,000867027

Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LSEI_1750</i>	6,519754455	0,001001096
--	------------------	-------------	-------------

Lactobacillus plantarum = 4 genes com expressão diferencial (4,59% em relação ao total 87)

Função	Gene	log2FoldChange	Pvalue
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>JDMI_RS03800</i>	5,875666821	3,64E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>JDMI_RS04355</i>	6,699144031	0,000433682
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>JDMI_RS04365</i>	7,313563601	8,79E-05
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>JDMI_RS09135</i>	5,395683275	0,000299926

Lactobacillus rhamnosus = 114 genes com expressão diferencial (87,02% em relação ao total 131)

Função	Gene	Log2FoldChange	pvalue
Biogênese do envelope celular	<i>LGG_RS03675</i>	7,711409179	4,3187E-05
Biogênese do envelope celular	<i>LGG_RS05145</i>	8,008860755	2,52903E-05
Biogênese do envelope celular	<i>LGG_RS08955</i>	9,521006459	5,71088E-08
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LGG_RS03640</i>	6,745774186	0,000605241
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LGG_RS06140</i>	7,537454238	7,08492E-05
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LGG_RS06170</i>	10,22889045	7,2906E-10
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LGG_RS06175</i>	10,27925316	9,05545E-10
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LGG_RS06180</i>	8,989085982	6,24082E-07
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LGG_RS07100</i>	8,511674922	4,54829E-06
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LGG_RS13655</i>	7,25526543	0,000348038

Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>LGG_RS13660</i>	9,408433458	8,94246E-08
Elementos de DNA	<i>LGG_RS02100</i>	7,166731348	0,000124858
Produção de energia e conversão	<i>LGG_RS03420</i>	7,650893199	0,000110991
Produção de energia e conversão	<i>LGG_RS05650</i>	9,002312358	3,412E-07
Produção de energia e conversão	<i>LGG_RS05655</i>	7,580990977	6,24216E-05
Produção de energia e conversão	<i>LGG_RS05660</i>	8,294365627	5,44215E-06
Produção de energia e conversão	<i>LGG_RS05665</i>	8,493468759	2,11507E-06
Produção de energia e conversão	<i>LGG_RS05670</i>	10,52430274	7,24372E-11
Produção de energia e conversão	<i>LGG_RS05675</i>	9,918486403	1,33536E-09
Produção de energia e conversão	<i>LGG_RS05680</i>	6,932236104	3,99712E-11
Produção de energia e conversão	<i>LGG_RS05685</i>	9,086358402	2,91307E-07
Reparo de proteínas	<i>LGG_RS06205</i>	7,504553206	7,42219E-05
Reparo de proteínas	<i>LGG_RS06465</i>	9,84980099	4,36841E-09
Reparo de proteínas	<i>LGG_RS07055</i>	7,739025912	3,84245E-05
Reparo de proteínas	<i>LGG_RS07710</i>	9,724721823	2,0231E-08
Reparo de proteínas	<i>LGG_RS07715</i>	8,514451701	1,46118E-12
Reparo de proteínas	<i>LGG_RS07720</i>	8,850730681	3,9356E-07
Reparo de proteínas	<i>LGG_RS10730</i>	10,88725249	7,04104E-12
Reparo de proteínas	<i>LGG_RS10735</i>	8,482124742	4,82944E-06
Sugar ABC transporter permeasse	<i>LGG_RS13255</i>	8,356758503	1,1607E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS00065</i>	8,695197097	1,51265E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS04515</i>	8,543077148	2,91106E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS04890</i>	7,801277656	3,7146E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS04900</i>	10,30403591	5,36155E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS06030</i>	8,820008737	6,46931E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS06315</i>	8,175677727	1,61568E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS06410</i>	7,400846445	9,54531E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS06415</i>	7,805704362	3,12003E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS06435</i>	7,110303375	3,37858E-16

Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS07755</i>	9,92200114	9,34612E-14
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS07770</i>	10,41778294	3,24298E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS07815</i>	7,945447541	2,59873E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS07825</i>	8,528952889	2,07055E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS07830</i>	9,176488922	1,1455E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS08095</i>	7,911852889	2,52949E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS08105</i>	8,627906581	2,02962E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS08115</i>	7,703284759	4,22586E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS08390</i>	8,071018887	1,62765E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS09160</i>	6,918668978	0,000421028
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS10905</i>	9,0847211	4,52035E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS10910</i>	8,591073421	1,42474E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11760</i>	9,130698862	4,16517E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11770</i>	9,898654106	6,92797E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11775</i>	7,299222711	1,85841E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11780</i>	6,516536223	0,000102422
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11795</i>	8,958641245	8,32239E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11800</i>	7,632842631	4,91898E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11805</i>	9,001888721	6,07923E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11810</i>	8,033422273	1,68874E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11815</i>	10,54249619	7,21361E-11
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11820</i>	6,808130305	8,41838E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11825</i>	8,962105916	2,72692E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11830</i>	8,627963038	3,27463E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11835</i>	9,085769263	4,29191E-07

Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11840</i>	7,945438507	2,19008E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11845</i>	8,532569828	2,78201E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11850</i>	9,051654005	1,75112E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11855</i>	7,814407201	8,65803E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11860</i>	8,278825322	5,85363E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11865</i>	8,02276822	1,24523E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11870</i>	8,965099041	4,4251E-11
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11875</i>	7,571244182	6,07246E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11880</i>	9,247739067	6,55163E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11885</i>	8,847783035	5,90155E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11910</i>	11,21629489	7,91733E-13
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS11915</i>	9,44746361	4,08689E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS12175</i>	8,085714978	1,56527E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>LGG_RS04895 (gatA)</i>	10,3592876	3,12749E-10
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS00500</i>	8,221674767	1,5786E-05
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS00555</i>	10,07529108	2,52302E-09
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS01545</i>	8,957059654	6,83186E-07
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS06880</i>	7,843950073	7,42664E-05
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS06900</i>	6,917573627	0,000658505
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS06905</i>	7,637254812	7,36187E-05
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS06920</i>	6,952560098	0,000668013
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS07940</i>	10,77317193	1,89563E-11
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS07945</i>	8,490598091	3,78499E-06
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS07950</i>	8,768102477	1,48307E-06
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS07955</i>	8,644932517	4,00475E-06

Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS07960</i>	6,526854636	8,47348E-06
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS08110</i>	8,948436799	7,00988E-07
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS09665</i>	7,533092523	0,000119328
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS09670</i>	8,23833886	1,42434E-05
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS10595(deoA)</i>	8,494820978	8,30275E-06
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>LGG_RS06910(histB)</i>	7,703698004	6,04812E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS04110</i>	7,143013499	0,000427797
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS05145</i>	8,008860755	2,52903E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS05160</i>	9,595599576	2,54109E-08
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS06230</i>	6,990897742	0,000581046
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS06935</i>	6,971945407	0,000402579
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS06970</i>	7,690735342	5,42378E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS07680</i>	8,692950013	1,54468E-06
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS08245</i>	8,407799358	7,70319E-06
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS08685</i>	8,922101859	7,86322E-07
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS08690</i>	8,483777273	8,52873E-06
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS08710</i>	9,678667579	4,07549E-08
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS08715</i>	7,720309821	8,80706E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS08720</i>	6,661941417	0,00107179
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS08945</i>	8,826544412	8,46057E-07
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS09485</i>	10,53269446	1,4621E-10
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS10275</i>	7,365238621	0,000200687
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS11785</i>	8,666163469	7,95572E-09
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS13195</i>	7,869374863	5,86389E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>LGG_RS13515</i>	7,057643184	0,000509695

Lactobacillus salivarius = 116 genes com expressão diferencial (93,54% em relação ao total 124)

Função	Gene	log2FoldChange	pvalue
Biogênese do envelope celular	<i>HMPREF0545_RS04540</i>	7,800808586	2,2213E-05
Biogênese do envelope celular	<i>HMPREF0545_RS07695</i>	8,601827663	6,95102E-07
Biogênese do envelope celular	<i>HMPREF0545_RS07700</i>	7,405074331	1,27003E-08
Biogênese do envelope celular	<i>HMPREF0545_RS08235</i>	7,548053226	2,23683E-07
Biogênese do envelope celular	<i>HMPREF0545_RS09340</i>	7,79699951	2,54287E-05
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>HMPREF0545_RS03700</i>	9,976712692	1,70691E-09
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>HMPREF0545_RS04265</i>	9,500025662	1,79025E-08
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>HMPREF0545_RS05280</i>	9,503911775	1,72335E-08
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>HMPREF0545_RS08200</i>	6,910300997	0,000437795
Divisão celular e particionamento cromossômico	<i>HMPREF0545_RS08205</i>	6,614785087	0,000526706
Elementos de DNA	<i>HMPREF0545_RS03505</i>	8,40705425	1,41394E-06
Elementos de DNA	<i>HMPREF0545_RS06465</i>	8,915084188	1,14083E-07
Produção e conversão de energia	<i>HMPREF0545_RS03375</i>	8,577566375	2,98593E-10
Produção e conversão de energia	<i>HMPREF0545_RS03380</i>	8,310206117	2,99171E-06
Produção e conversão de energia	<i>HMPREF0545_RS03385</i>	9,710929282	5,78555E-09
Produção e conversão de energia	<i>HMPREF0545_RS03390</i>	9,20194671	6,11617E-08
Produção e conversão de energia	<i>HMPREF0545_RS03395</i>	6,803276958	3,05751E-18
Produção e conversão de energia	<i>HMPREF0545_RS03400</i>	10,04123391	9,29924E-10
Produção e conversão de energia	<i>HMPREF0545_RS03405</i>	7,541455159	1,91951E-17
Produção e conversão de energia	<i>HMPREF0545_RS03410</i>	9,298365049	3,61223E-08
Produção e conversão de energia	<i>HMPREF0545_RS09325</i>	7,863743842	2,28141E-05
Reparo de proteínas	<i>HMPREF0545_RS03295</i>	8,138983854	6,72384E-09

Reparo de proteínas	<i>HMPREF0545_RS03305</i>	8,894158792	1,9723E-10
Reparo de proteínas	<i>HMPREF0545_RS05380</i>	7,513280607	4,48164E-05
Reparo de proteínas	<i>HMPREF0545_RS05890</i>	4,666700245	1,50783E-06
Reparo de proteínas	<i>HMPREF0545_RS06020</i>	8,095031624	5,72839E-06
Reparo de proteínas	<i>HMPREF0545_RS07000</i>	8,18150593	6,83983E-06
Reparo de proteínas	<i>HMPREF0545_RS03300</i> (<i>dnaK</i>)	5,899067459	7,63118E-15
Reparo de proteínas	<i>HMPREF0545_RS06015</i> (<i>groEL</i>)	4,867280031	2,20548E-08
Reparo de proteínas	<i>HMPREF0545_RS03630</i> (<i>tig</i>)	10,77415027	1,14368E-11
Sinal de transdução	<i>HMPREF0545_RS00450</i>	8,083627786	7,73038E-06
Sinal de transdução	<i>HMPREF0545_RS01195</i>	7,735028018	4,44446E-05
Sinal de transdução	<i>HMPREF0545_RS01460</i>	8,854707152	2,73991E-07
Sinal de transdução	<i>HMPREF0545_RS02370</i>	8,550841971	6,29143E-10
Sinal de transdução	<i>HMPREF0545_RS03025</i>	9,609644012	1,00516E-08
Sinal de transdução	<i>HMPREF0545_RS05855</i>	8,10333112	6,30501E-06
Sinal de transdução	<i>HMPREF0545_RS05960</i>	8,158443789	9,14832E-06
Sinal de transdução	<i>HMPREF0545_RS06430</i>	9,205472126	5,08636E-08
Sinal de transdução	<i>HMPREF0545_RS08970</i>	8,78348735	3,53319E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS01330</i>	7,093809987	9,56594E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS01335</i>	7,342291333	9,66899E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS01915</i>	6,504177252	0,001070539
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS02390</i>	7,732334442	2,40578E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS02910</i>	7,972449881	1,00019E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS02985</i>	6,41656974	1,04331E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS03150</i>	7,218485239	8,05194E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS03255</i>	10,17148431	6,5707E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS03270</i>	7,6770553	1,57237E-15
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS03275</i>	7,839726934	1,30969E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS03600</i>	8,44831939	1,36398E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS03605</i>	6,420250266	1,79379E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS03880</i>	7,66011293	3,82853E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS04400</i>	9,333333488	3,06298E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS04525</i>	8,801393911	1,35542E-12

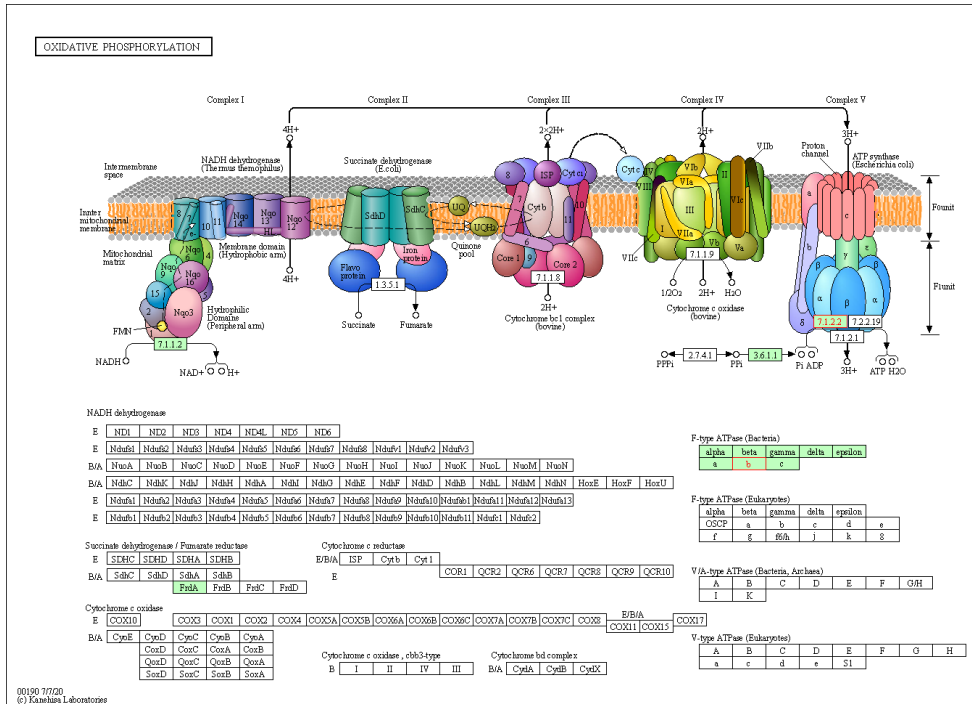
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS04815</i>	8,155939645	5,28218E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS05420</i>	9,569841661	1,2159E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS05825</i>	8,553154494	1,16018E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS06150</i>	9,470699858	2,06875E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08390</i>	9,400627256	1,68457E-11
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08395</i>	8,450108254	3,33414E-12
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08400</i>	8,87405885	2,39408E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08410</i>	6,40960141	5,992E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08415</i>	8,446627884	2,69717E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08420</i>	8,763748101	4,06793E-16
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08425</i>	8,30944768	2,76385E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08430</i>	8,418763139	2,09665E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08435</i>	6,71194085	1,87552E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08440</i>	8,912094503	1,63042E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08445</i>	9,990006752	1,04293E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08450</i>	8,320189553	1,51061E-12
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08460</i>	9,796592371	4,6249E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08465</i>	10,14071466	8,79598E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08470</i>	6,629434671	6,5622E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08475</i>	7,167297803	3,01329E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08480</i>	5,64732394	8,48071E-05
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08485</i>	7,132219439	3,30299E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08510</i>	9,548786003	1,27359E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08515</i>	5,822592397	2,07443E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08525</i>	7,98804754	2,61094E-09

Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08785</i>	9,190372204	6,71577E-08
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS03865 (asnC)</i>	8,420993739	1,61297E-10
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS03660 (def)</i>	7,353310137	0,000109711
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS09130 (gatA)</i>	9,981159449	1,1538E-09
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08500 (infA)</i>	8,433281319	3,4686E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08405 (rplB)</i>	7,760462769	1,83641E-14
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS01995 (rpmE2)</i>	8,563326333	1,23719E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS08505 (rpmJ)</i>	8,341539638	2,34935E-06
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS03565 (rpsP)</i>	8,706692279	7,45498E-07
Tradução, estrutura ribossômica e biogênese	<i>HMPREF0545_RS03625 (tuf)</i>	5,97401108	4,05874E-15
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS01345</i>	8,835264633	2,51141E-07
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS03195</i>	9,229298887	4,2054E-08
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS03200</i>	10,57450929	5,04552E-11
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS05060</i>	9,569411881	1,49303E-08
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS05350</i>	6,325074375	8,20833E-05
Transporte de aminoácidos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS06225</i>	9,942498184	1,85997E-09
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS02030</i>	7,652041051	2,82732E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS03010</i>	6,070716723	1,36146E-06
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS03370</i>	6,805074697	1,37046E-07
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS03735</i>	6,752712687	0,000431967
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS03740</i>	8,016330367	9,13735E-06
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS03770</i>	9,134804541	1,04922E-07
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS04145</i>	9,227450742	4,73656E-08
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS04210</i>	9,515545214	1,5613E-08
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS04590</i>	8,027584666	7,06599E-06

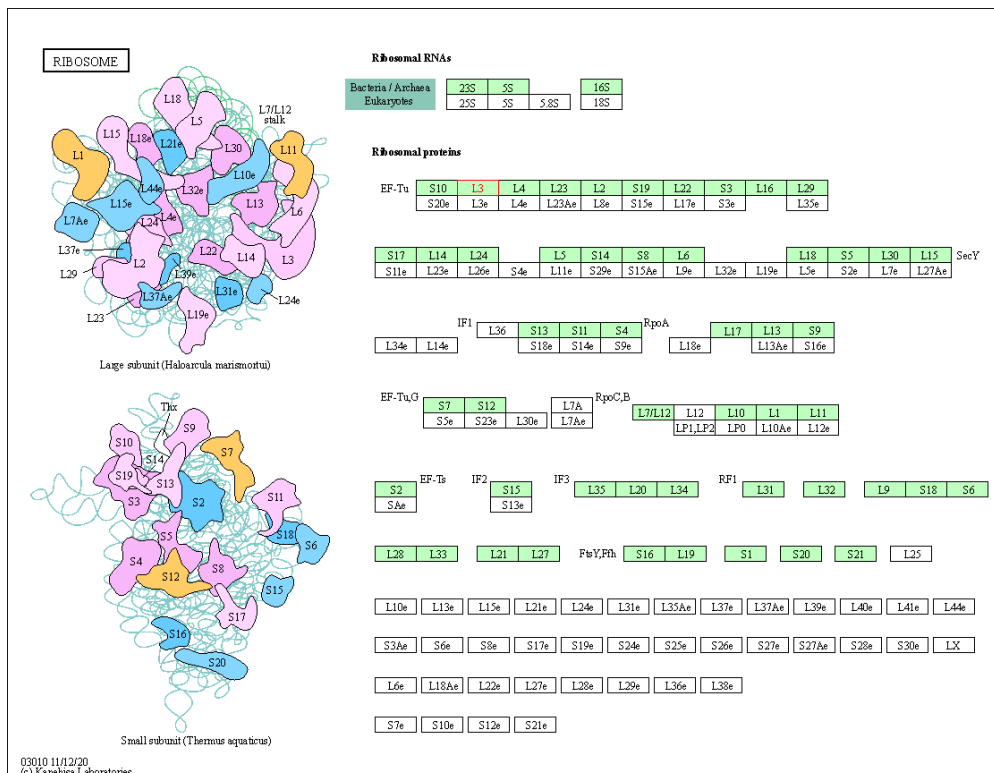
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS04870</i>	7,925114604	1,18706E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS05485</i>	8,275852919	3,66426E-06
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS06125</i>	7,473418959	7,6235E-10
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS06270</i>	9,960542219	1,88051E-09
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS06590</i>	7,52895137	4,77974E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS06820</i>	8,654076229	1,13104E-06
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS08495</i>	6,98523642	6,53953E-09
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS09105</i>	9,166735422	5,7356E-08
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS09295</i>	8,754212376	4,49339E-07
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS09340</i>	7,79699951	2,54287E-05
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS09345</i>	8,97859537	1,82995E-07
Transporte de nucleotídeos e metabolismo	<i>HMPREF0545_RS03215</i> (<i>pyrH</i>)	7,927764348	1,03613E-08

APÊNDICE B - ROTAS METABÓLICAS ASSOCIADAS AOS GENES DE TOLERÂNCIA AO ÁCIDO (SEGUNDO O BANCO DE DADOS KEGG)

Lactobacillus acidophilus – Gene atpF (LBA0774) – Proteína ATP sintase subunidade B



Lactobacillus crispatus – Gene rplC (LCRIS_RS01510) – Proteína L3 da subunidade 50S ribossomal.



Lactobacillus gasseri – Gene rfbB (LGAS_RS05580) – Proteína dTDP-glucose 4,6-desidratase.

