

Diversidade Bacteriana & Microbiota Humana

IMPLICAÇÕES NA SAÚDE E NA DOENÇA

Cristiane Rodrigues Guzzo Carvalho
crisguzzo@usp.br

São Paulo, 14 de Setembro de 2017

Origem da Vida

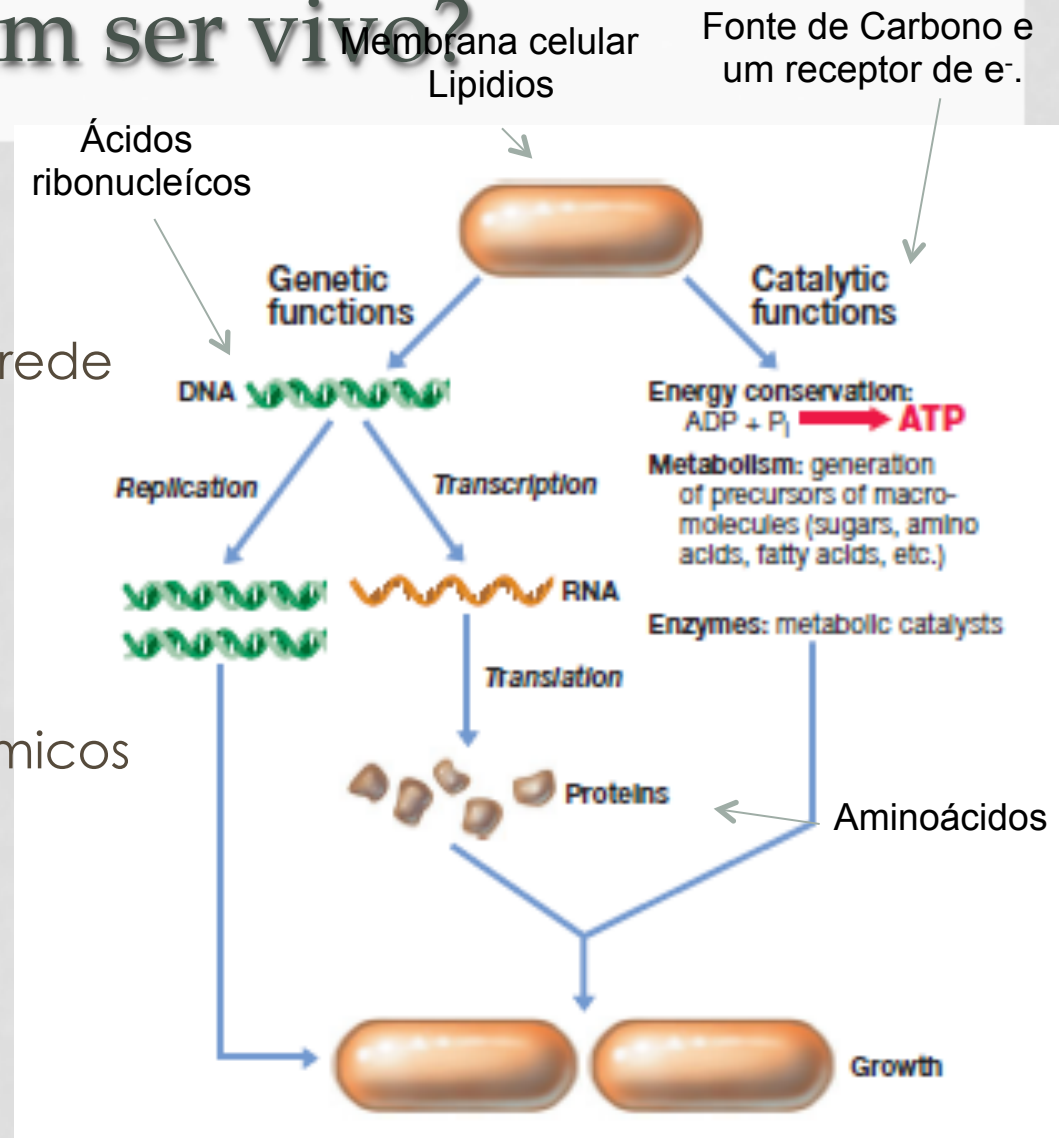


O que é um ser vivo?

O que é um ser vivo?

- Capaz:

- Compartimentalização (parede celular)
- Mutiplicar (crescimento)
- Metabolizar compostos químicos (produção de energia)
- Evoluir (novas propriedades biológicas)



Como compostos inanimados criaram seres vivos?

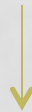
Materia inanimada
(CH_4 , H_2O , CO_2 , NH_4^+)

Geração Espontânea ?

Origem da Vida?



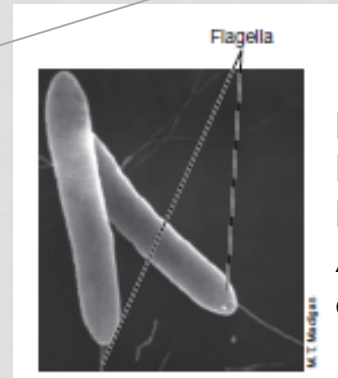
Primeira célula



Populações de células



Células altamente complexas e diversas



Lípido
Nucleotídeo
Polissacarídeo
Açúcares e carboidratos
aa

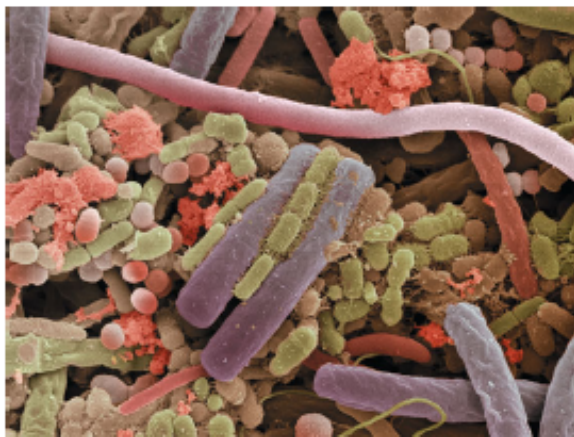
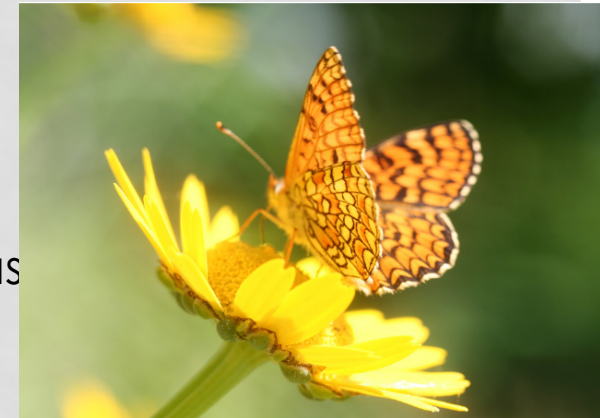


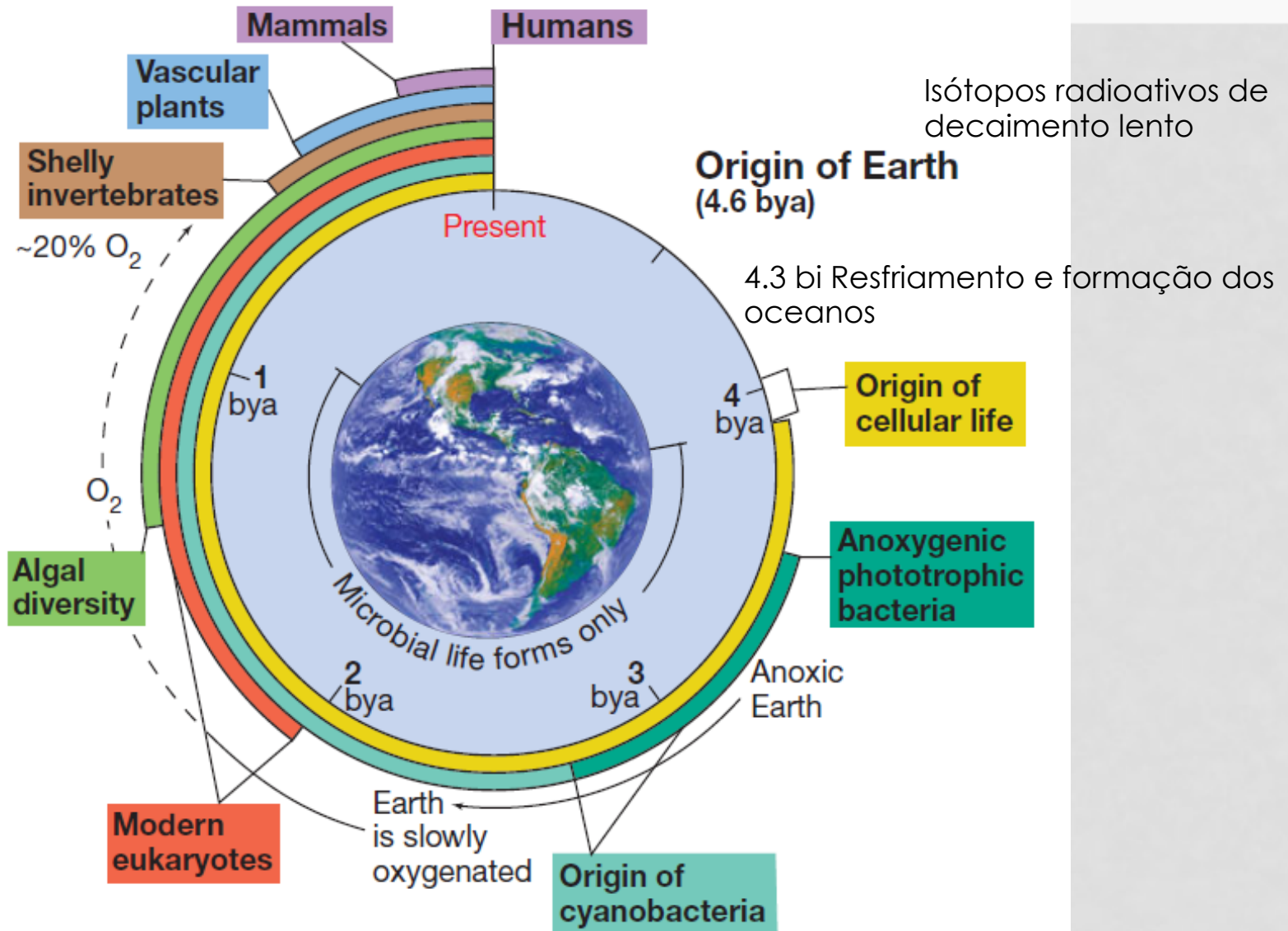
Figure 1.10 Human oral bacterial community. The oral cavity of warm-blooded animals contains high numbers of various bacteria, as shown in this electron micrograph (false color) of cells scraped from a human tongue.



Origem da Vida

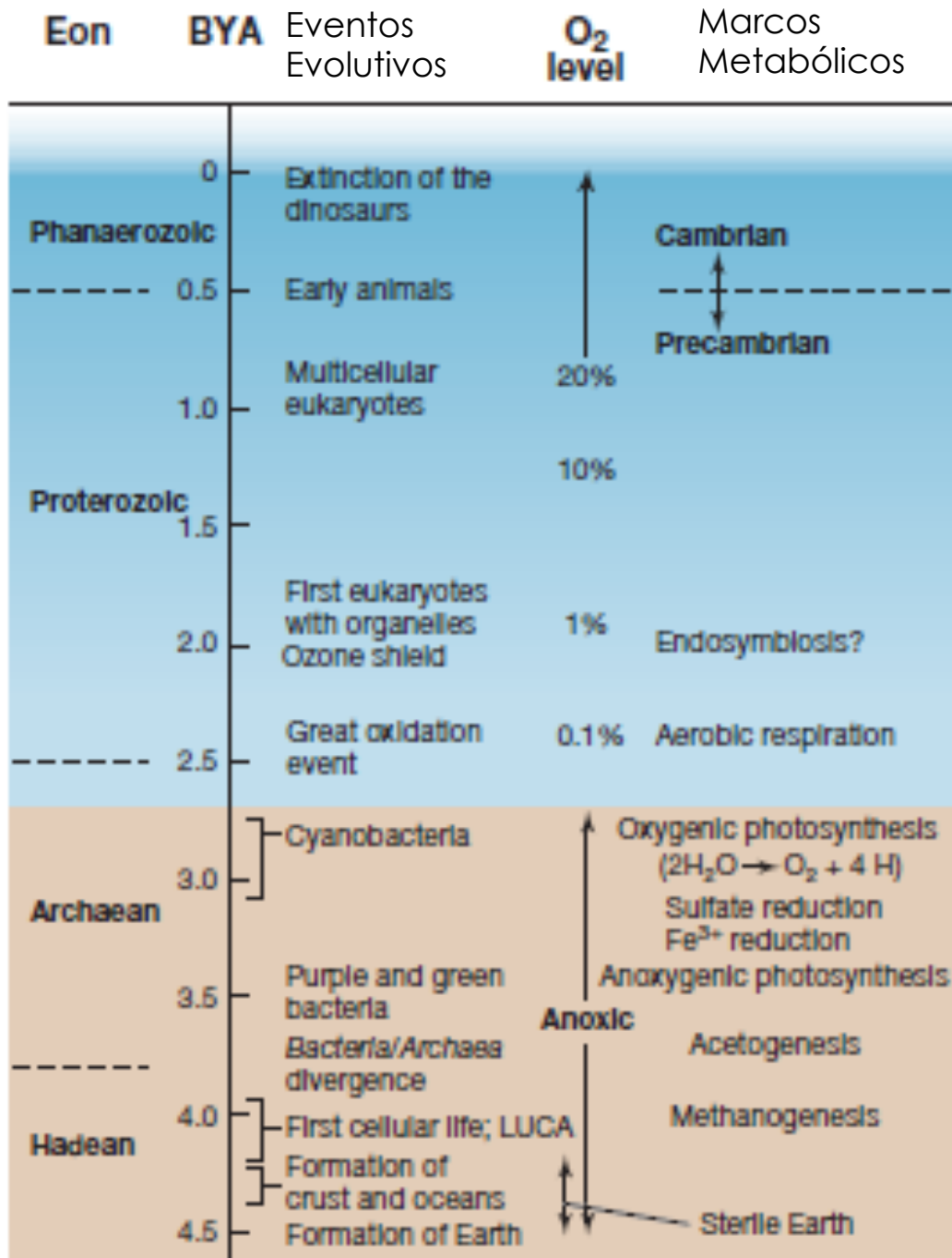
- Existem várias teorias - pergunta sem resposta
- Entender o que estava acontecendo na Terra a 4.6 bilhões de anos.

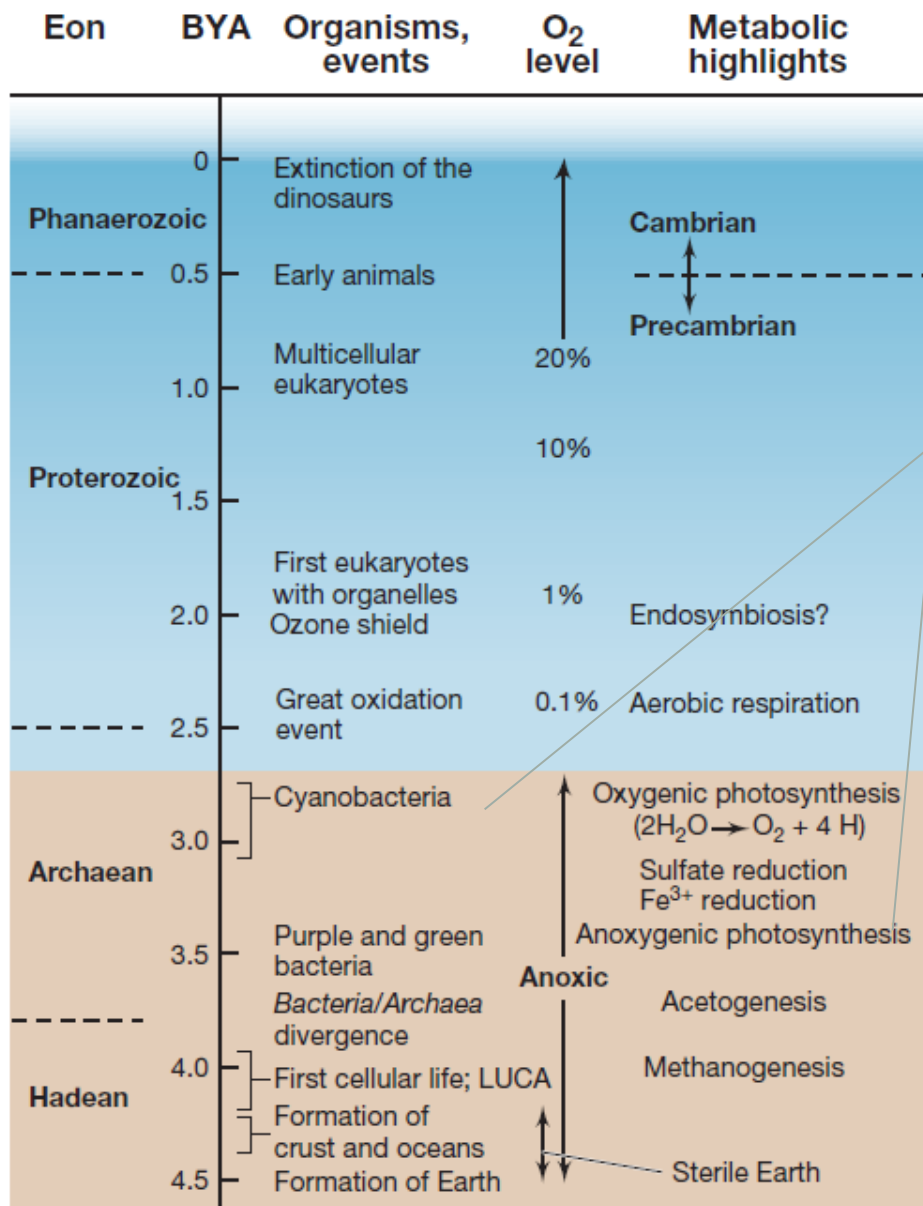
Visão Geral da Evolução da Terra



Hoje

Origem da Terra

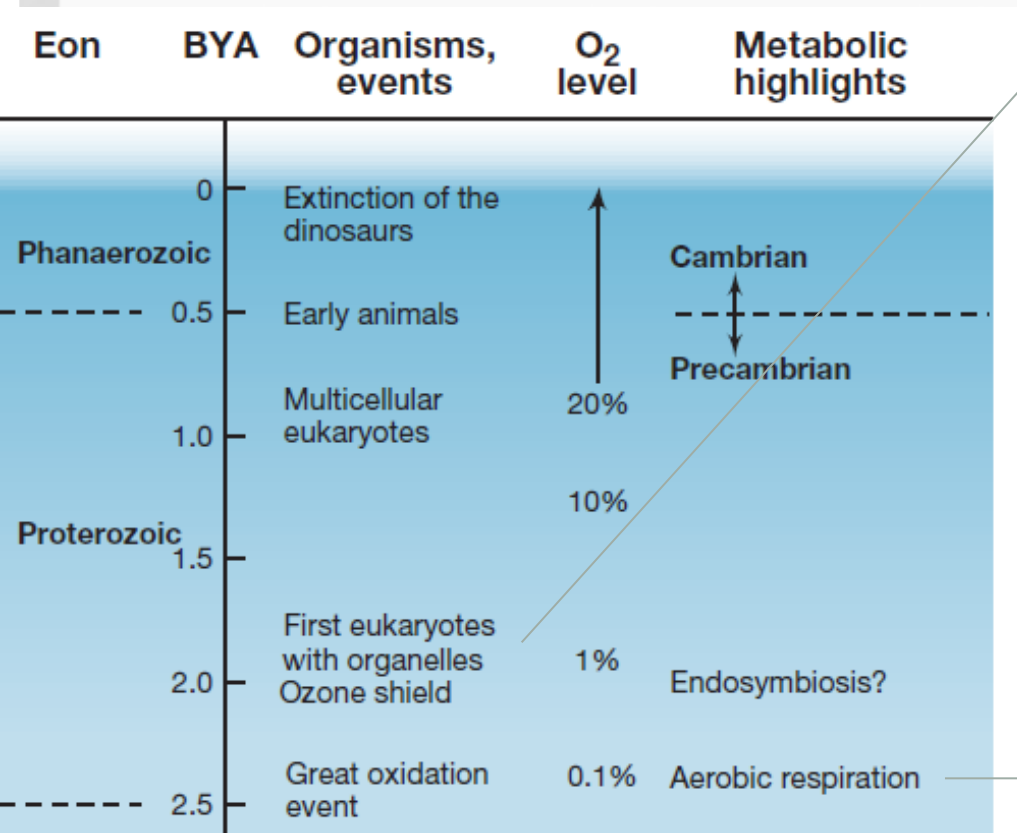




- 3.2 bia fototrofia (só em bactérias)
Utilização da Luz solar (como fonte de energia) possibilitou a diversificação

- 2.7 bia a linhagem de cyanobacterias desenvolveu a capacidade de usar água ao invés de H₂S na redução do CO₂, liberando O₂ e não S⁰

- O surgimento da fotossíntese oxigênica alterou o curso da evolução



Formação da camada de ozônio

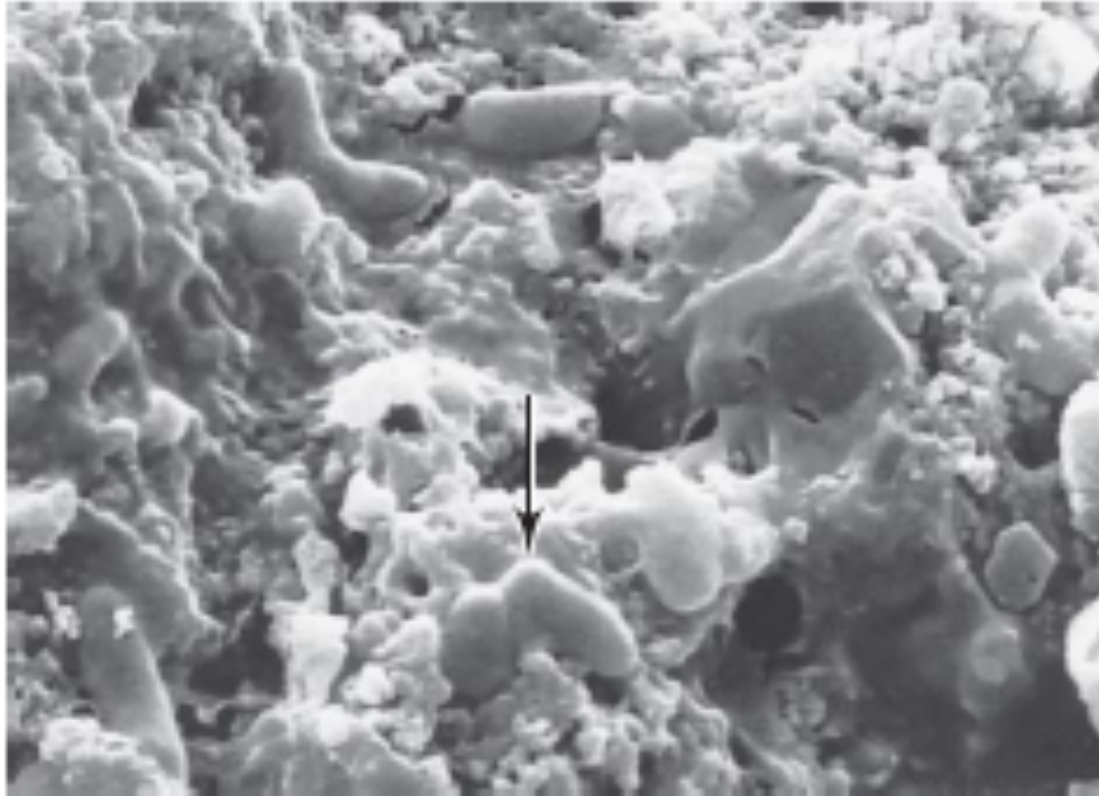
Sem isso eles teriam que ficar abaixo da superfície oceânica, lugares terrestres protegidos

Organismos puderam disseminar por toda superfície terrestre – Criando grande diversidade

Evolução nas vias metabólicas
Organismos anaeróbicos ficaram restritos em seus habitat (principalmente as *archaea*)

Facultativos diversificaram rapidamente

Evidência de Vida microbiana – rochas antigas com microfósseis de bactérias (bacilo)



Rocha de 3.45 bilhões de anos
estromatólito

Primeiras Teorias da Origem da Vida

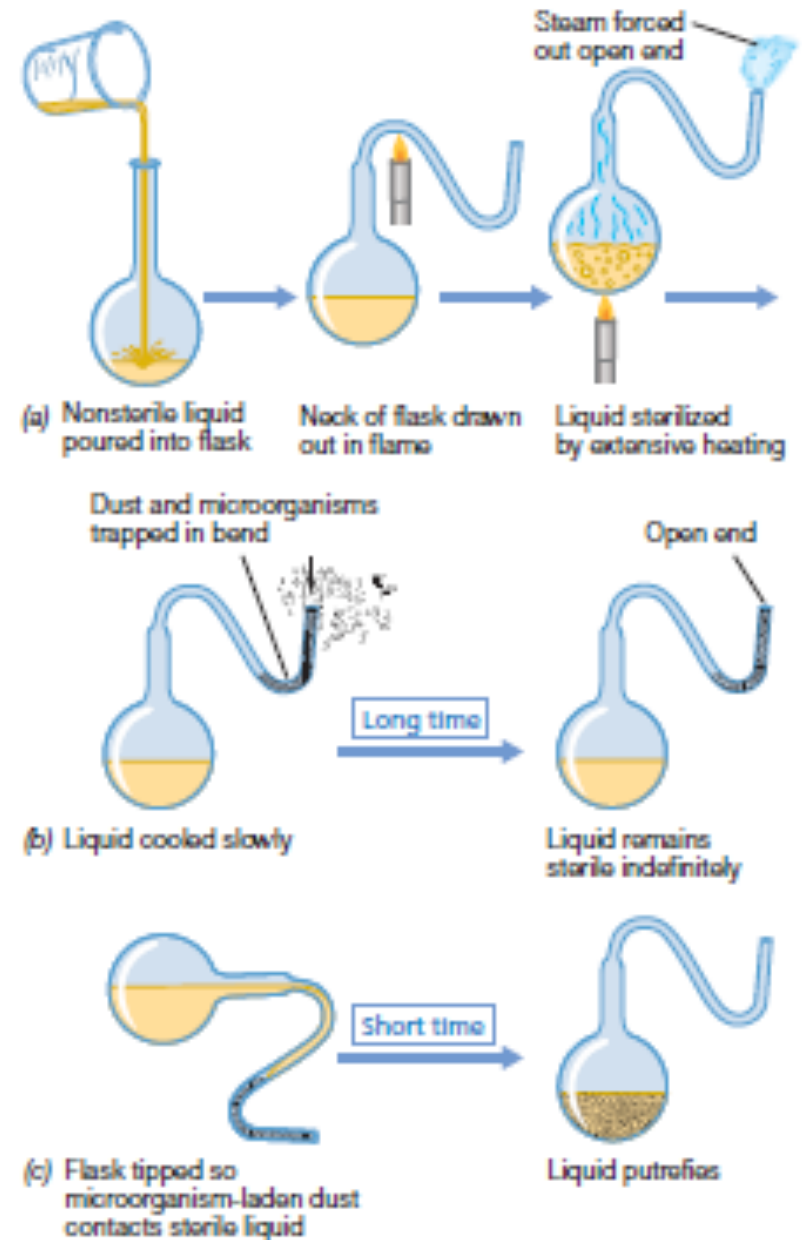
Origem da

- Teoria da Biogênese (Geração espontânea)

Itens não vivos + calor do sol – energia celestial - gera vida)

Trapos sujos+trigo gera camundongos

- 1862 – Luis Paster que acabou com a teoria da Geração espontânea
- 1859 – É publicado o livro “Sobre a Origem das Espécies por meio da seleção natural” Charles Darwin
 - Variabilidade aleatória + Seleção
 - Origem do LUCA - Pequena fonte de água morna



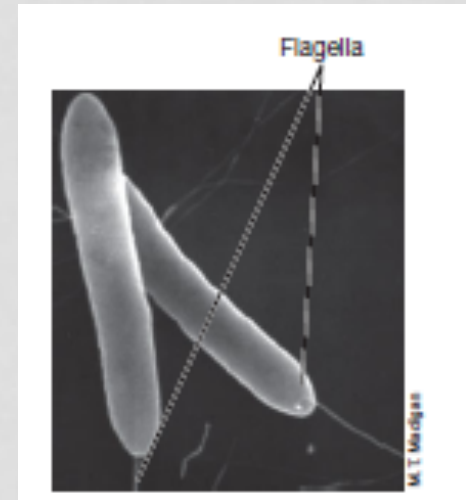
Origem da Vida - Caldo Primordial

Materia inanimada
(CH_4 , H_2O , CO_2 , NH_4^+)

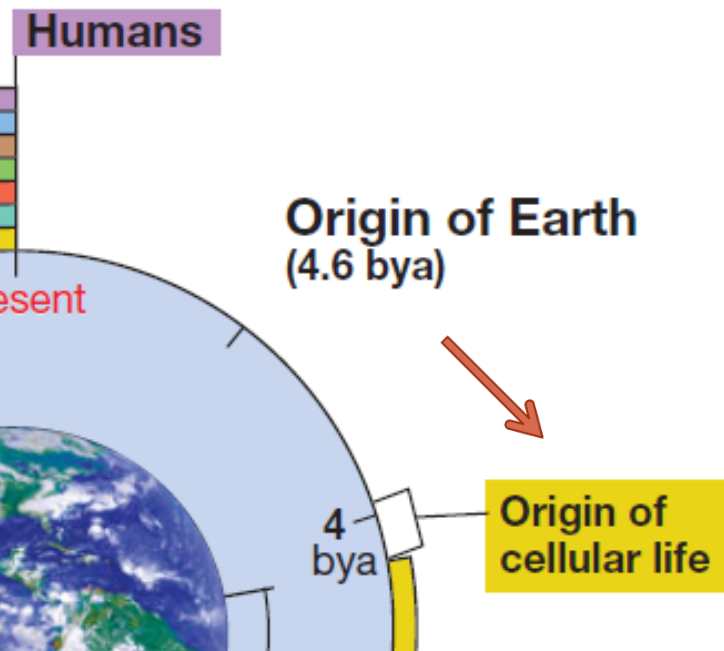
Em algum momento isso
aconteceu



Primeira célula



Evidencias de que a vida não surgiu na Superfície



Ambiente Hostis a vida

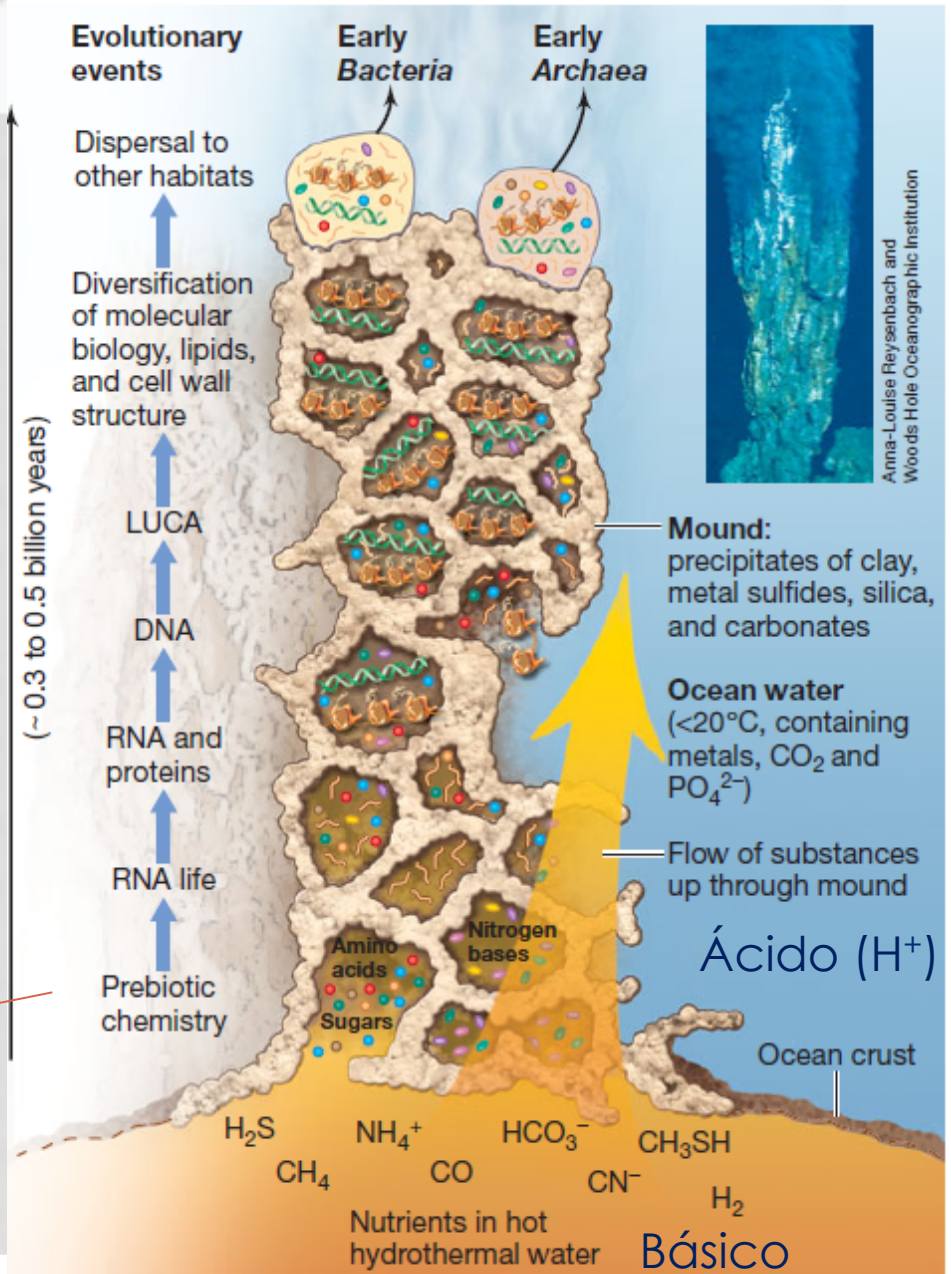
- grandes variações de temperatura
> 1000°C
- Choques constantes com meteoros
- Tempestades
- Radiação UV

Origem da Vida - Subsuperfície

- Fontes hidrotermais no leito oceânico – muito abaixo da superfície
- Menos hostis e mais estáveis

Origem da Vida - Subsuperfície

Composta: Pirita (FeS), Argila, sílica e carbonato.



Porosas
Ricas em FeS e Niquel

Ácido (H^+)

Básico

LUCA - Último ancestral Universal Comum

Diversidade – seleção natural
Evolução dos organismos vivos

FeS (pirita) e NiS catalisam a formação de aa, peptídios, açucares, bases nitrogenadas

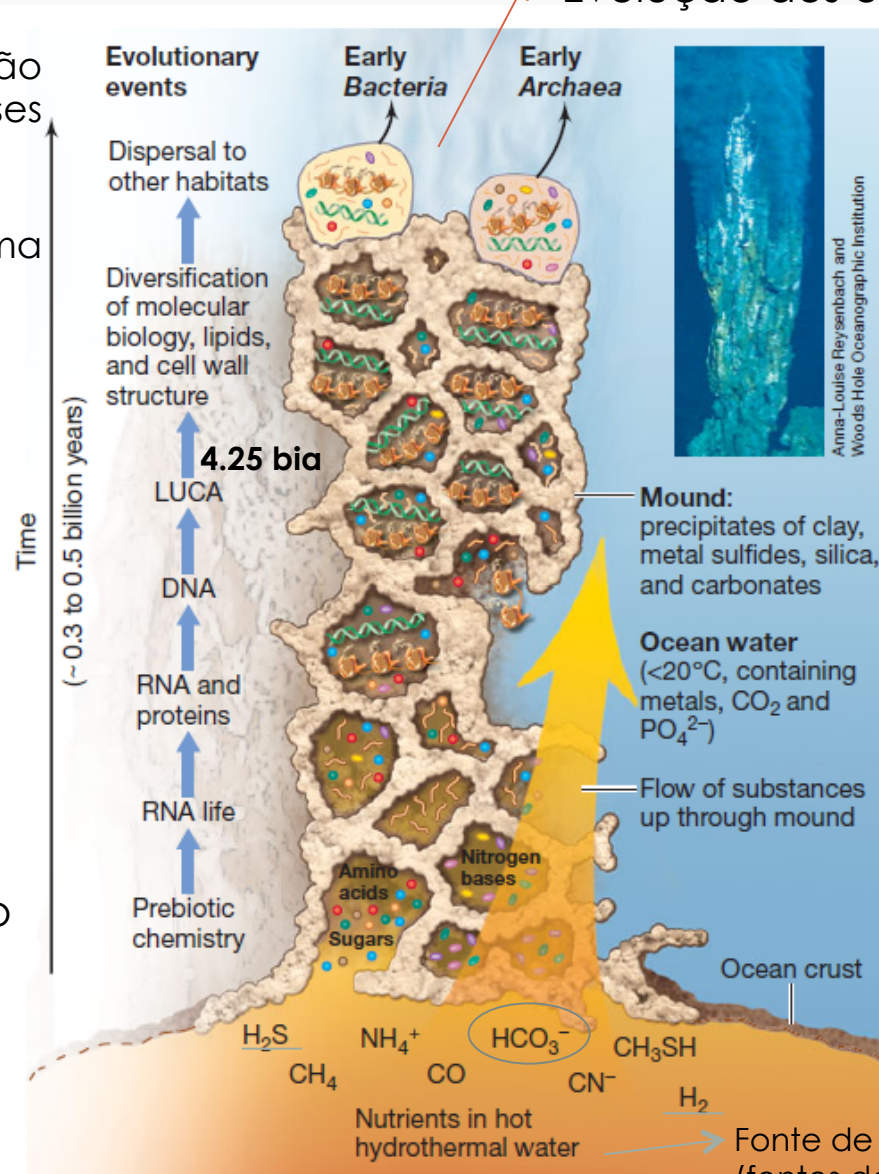
O fosfato encontrado no mar forma os nucleotídeos AMP e ATP.

Argila catalisa a formação de RNA

RNA (**capacidade catalítica e informacional**) – autoreplicante, catalisar, Sintetisar proteínas primitivas

Proteínas assumiram o papel catalítico dos RNA

Surgimento do DNA (informação genética – mais estável que o RNA)



Água do mar

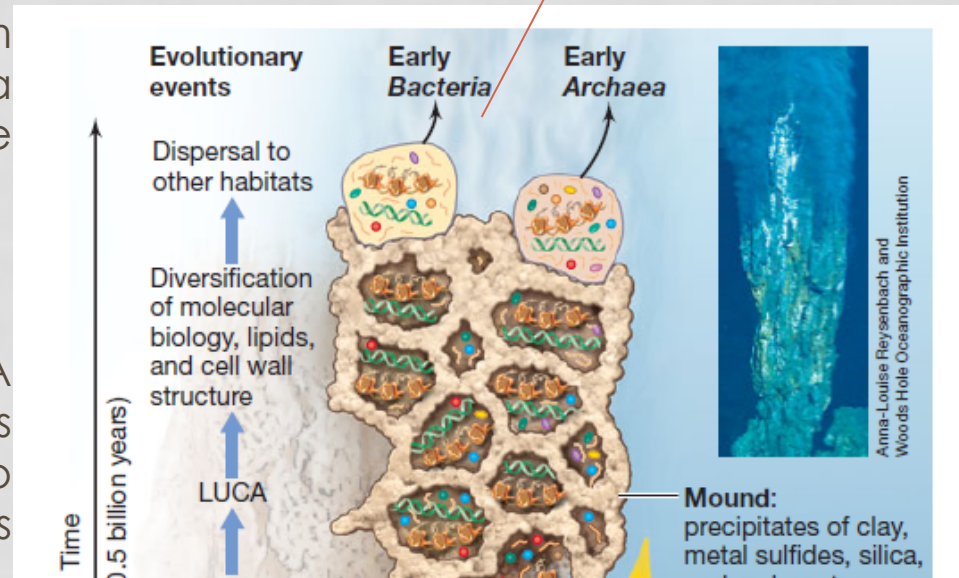
Fe^{+3} , H^+ , Ni^{+2} ,
 CO_2 , PO_4^{3-} , Fe^{+2}

Fonte de Compostos reduzidos
(fontes de elétrons)

Formação da Célula

- Proteínas embebidas em lipídeos – transformou as vesículas em um ambiente permeável – para armazenamento de energia e síntese de DNA.
- Armazenamento de RNA e DNA podem ter originado a primeiras célula autoreplicante tornando as independentes dos precipitados de FeS

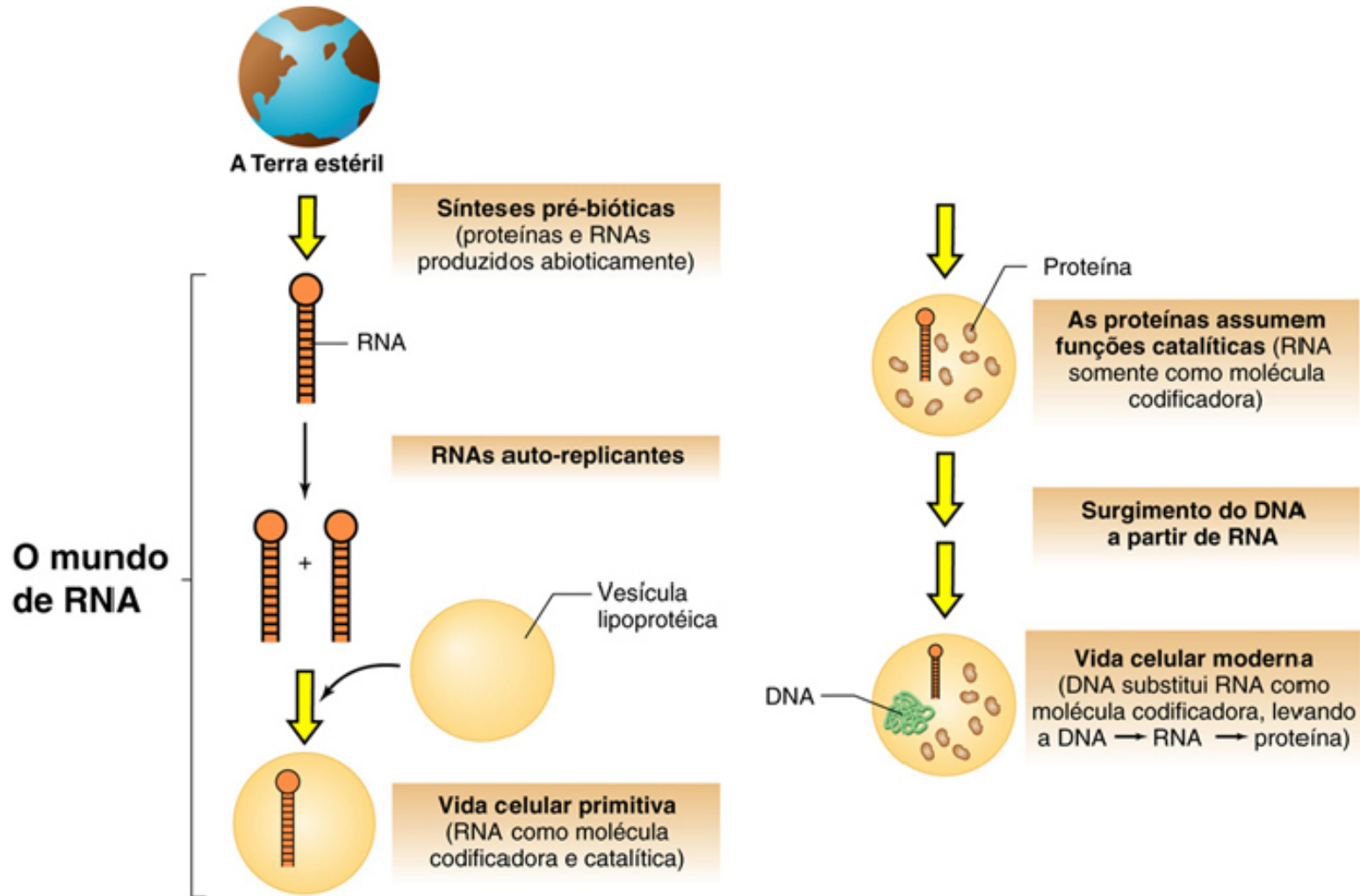
Diversidade – seleção natural
Evolução dos organismos vivos



Bactérias e Archaea possuem paredes celulares diferentes e devem ter se formado de forma independente

O papel do RNA na origem da vida

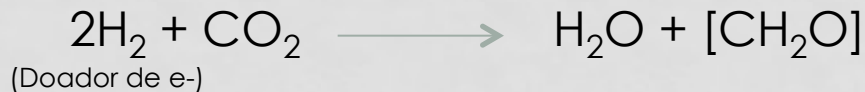
- Primeiro sistema auto replicante e pode atuar como catalisador



Metabolismo Primitivo

- Terra era anóxica e continha poucos compostos orgânicos.
 - Primeiros organismos provavelmente – Anaeróbicos e autotróficos (bactéria *Aquifex* – hipertermófilo, autotrófico, anaeróbio, genoma pequeno)

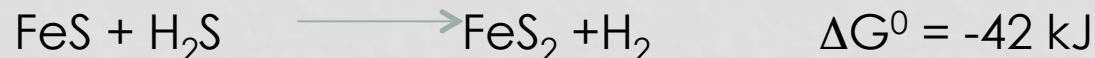
- Abundância de H_2 e CO_2 na Terra remota



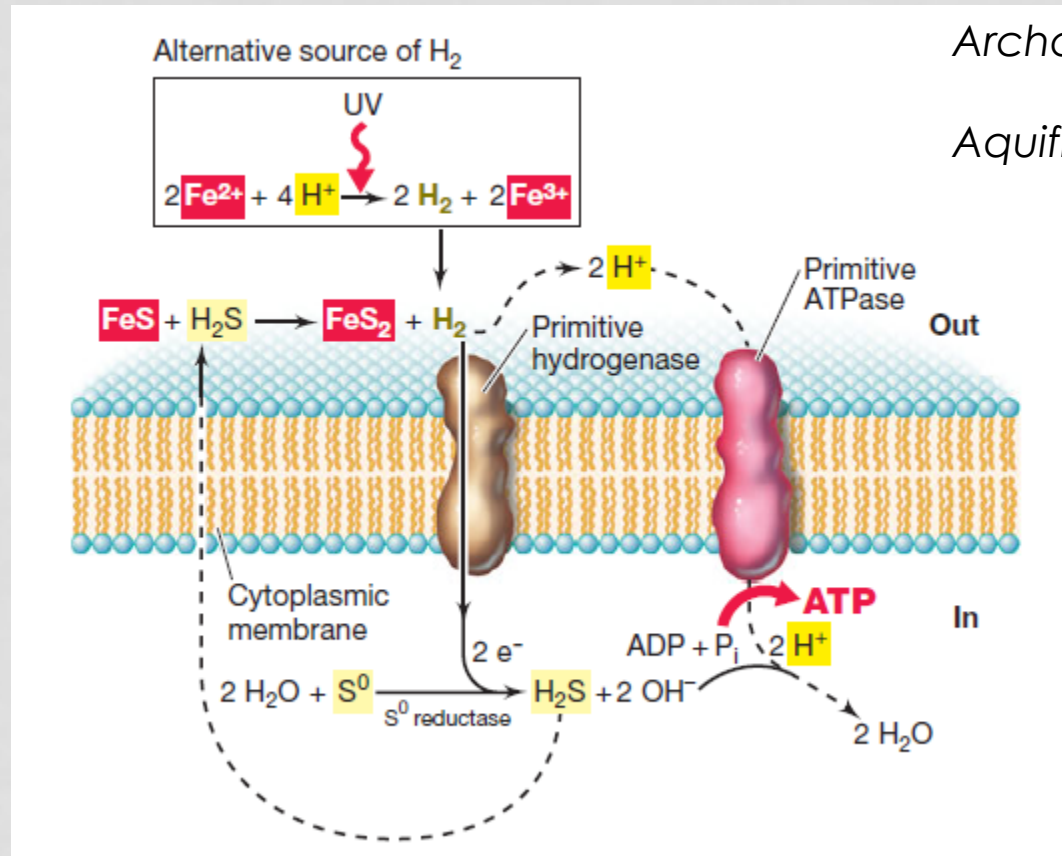
Compostos celulares

Subst. quimiorganotróficos

- Fonte de carbono era obtida pela redução do CO_2 pelo H_2
- Algo parecido ocorre com *Archaea* hipertermófilas (oxidam H_2 e reduzem S^0)
- Fonte constante de H_2



H₂ poderia ter alimentado a ATPase primitiva para a produção de ATP



Archaea hipertermofíla

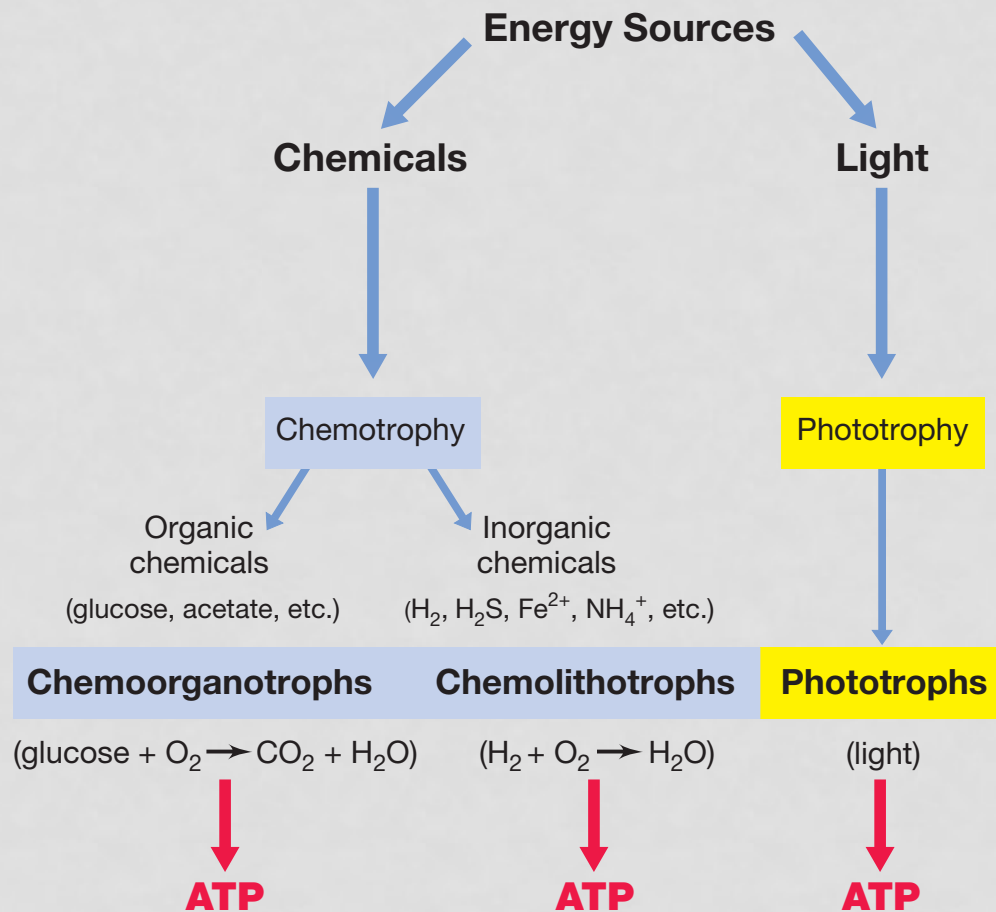
Aquiflex

Suprimento ilimitado de enxofre (grande abundância de compostos sulfurosos)
Poucas enzimas para esse processo

Diversidade metabólica

Fonte de energia

Fonte de carbono

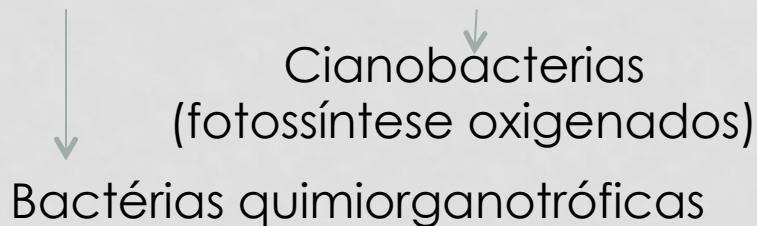


Autotróficos: CO_2

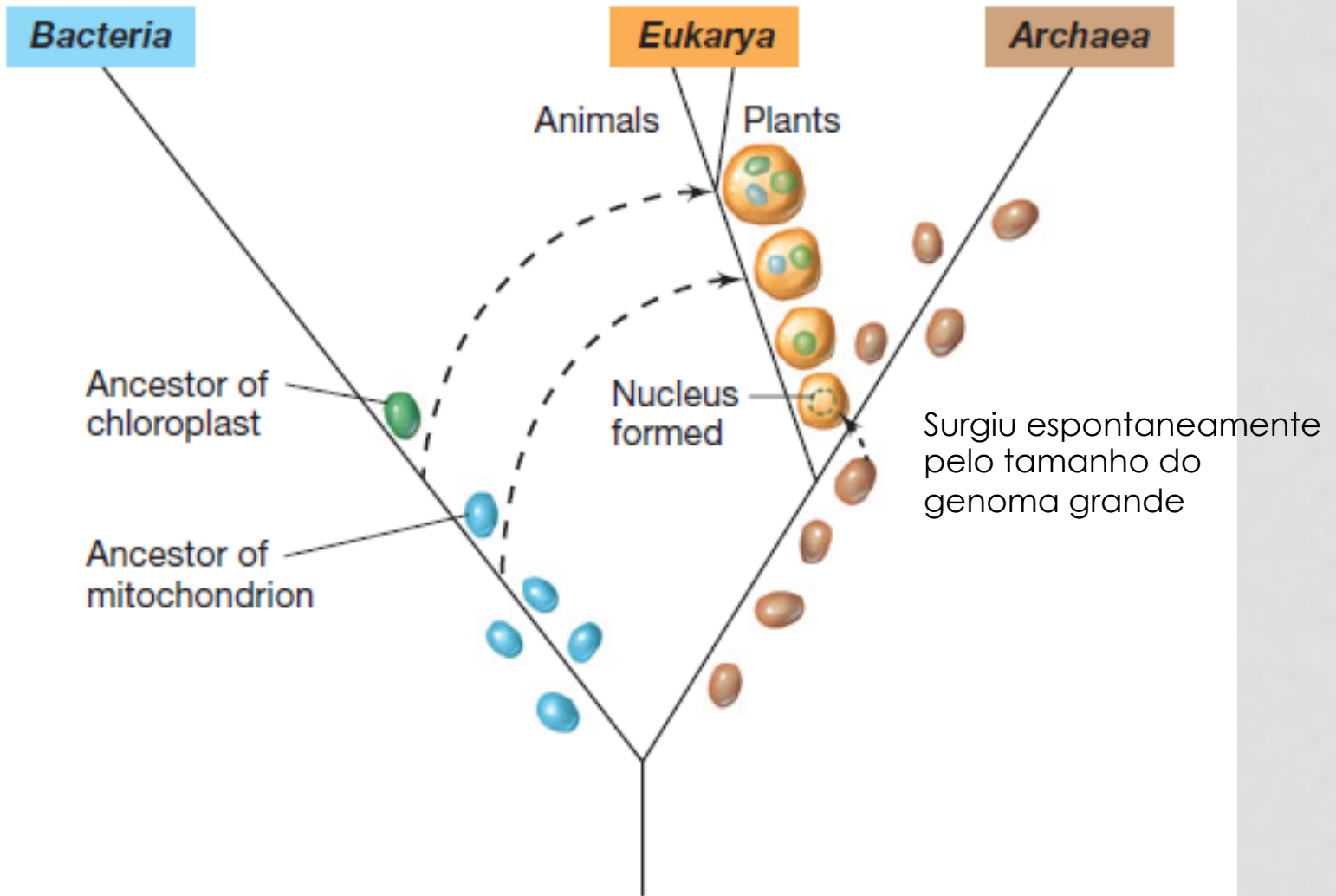
Heterotróficos:
compostos orgânicos

Origem dos eucariotos - Endossimbioótica

- Bactérias e as *Archaea* perduram por 2 bia até surgir os organismos eucarióticos
- 2 bia surgiu os organismos eucarióticos –
 - Possuem Núcleo envolto por membrana
 - **possue organelas**
 - Surgiram após o surgimento de uma atmosfera com O₂
- Endossimbiose
 - Mitocôndrias e os cloroplastos

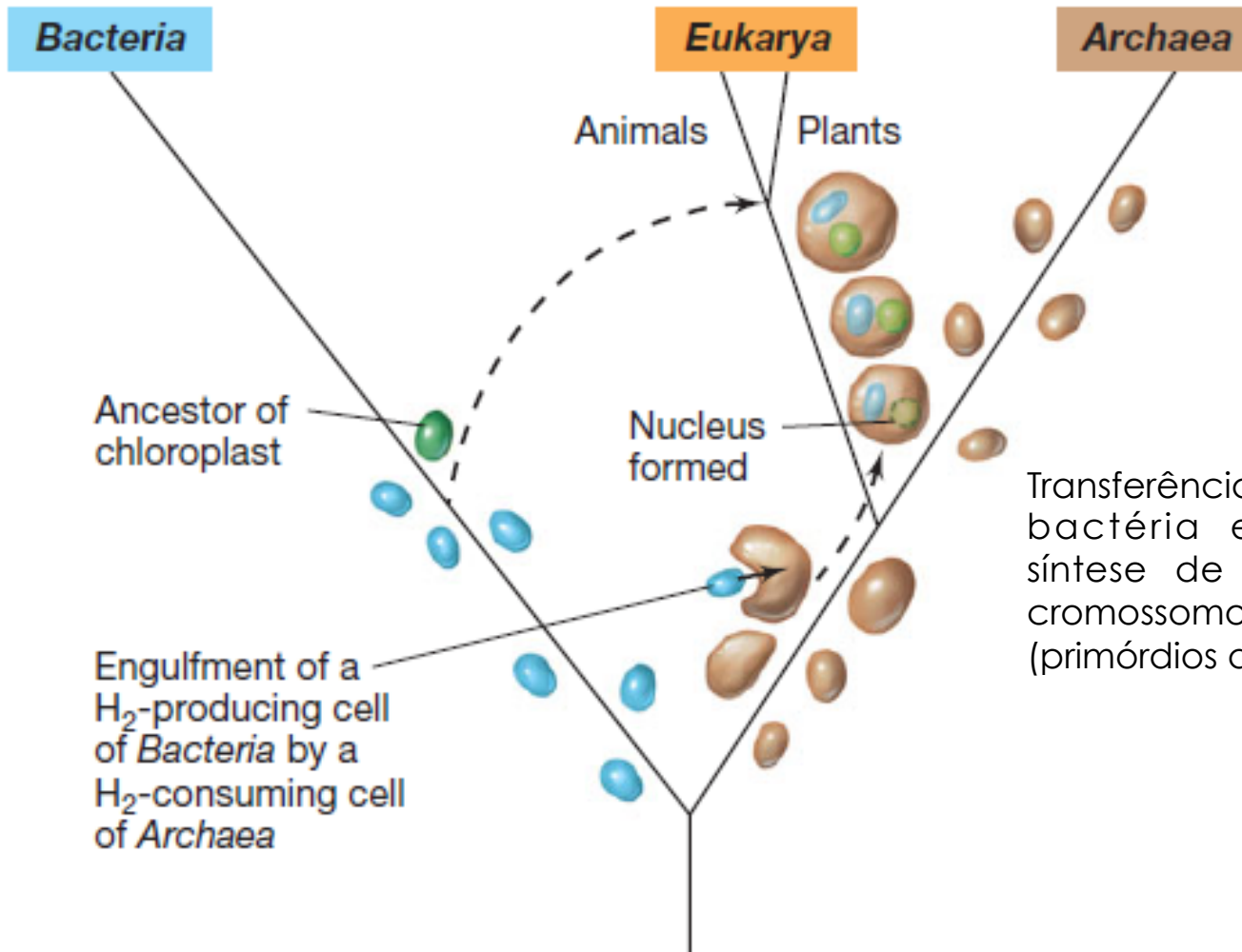


Origem dos eucariotos - Endossimbioótica




Origem dos eucariotos - Endossimbioótica

Hipótese do hidrogênio



Células eucarióticas são quimeras

Table 16.1 Major characteristics of Bacteria, Archaea, and Eukarya^a

Characteristic	Bacteria	Archaea	Eukarya
Morphological and genetic			
Prokaryotic cell structure	Yes	Yes	No
Cell wall	Peptidoglycan	No peptidoglycan	No peptidoglycan
<u>Membrane lipids</u>	Ester-linked	Ether-linked	Ester-linked
Membrane-enclosed nucleus	Absent	Absent	Present
DNA present in covalently closed and circular form	Yes	Yes	No
Histone proteins present	No	Yes	Yes
RNA polymerases ( Figure 7.2)	One (4 subunits)	One (8–12 subunits)	Three (12–14 subunits each)
Ribosomes (mass)	70S	70S	80S
<u>Initiator tRNA</u>	Formylmethionine	Methionine	Methionine
Introns in most genes	No	No	Yes
Operons	Yes	Yes	No
Capping and poly(A) tailing of mRNA	No	No	Yes
Plasmids	Yes	Yes	Rare
Sensitivity to chloramphenicol, streptomycin, kanamycin, and penicillin	Yes	No	No

Evolução

A evolução é guiada em grande parte pela seleção natural proposta por Charles Darwin 1859



Processo de modificação de características através de **mudanças genéticas** que se tornam hereditária

Mutações

- Erros no processo de replicação
- radiação UV

Duplicação génica (parálogos)

Transferência horizontal de genes

Recombinação

Perda de genes (parasitas obrigatórios)

Seleção Natural

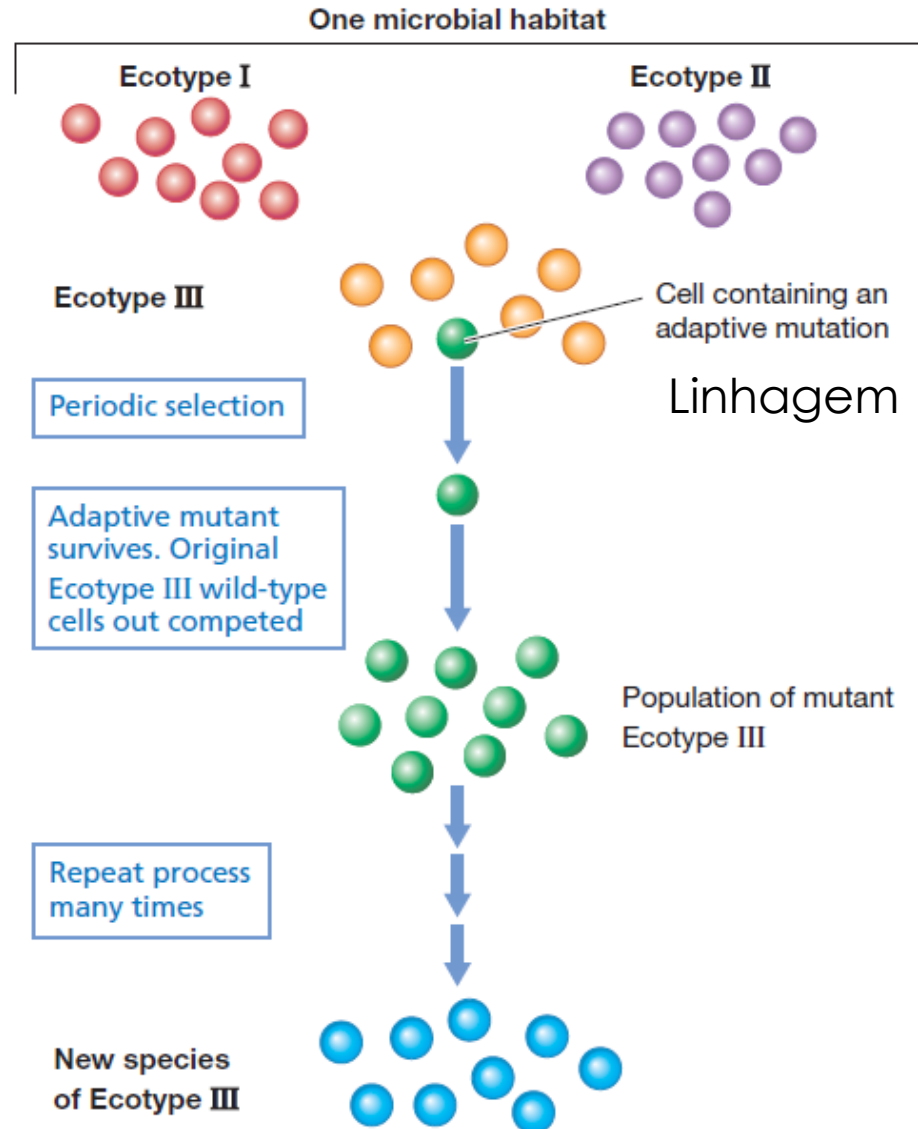
Especiação Bacteriana Surgimento de novas espécies

Processo de Seleção Periódica

Ecotipo:
População que compartilham
um determinado recurso

Dois passos na evolução

- 1- Mutação
- 2- Seleção Periódica



Aula Farmácia 19/09/2017

Continuação

Como classificar os microorganismos?

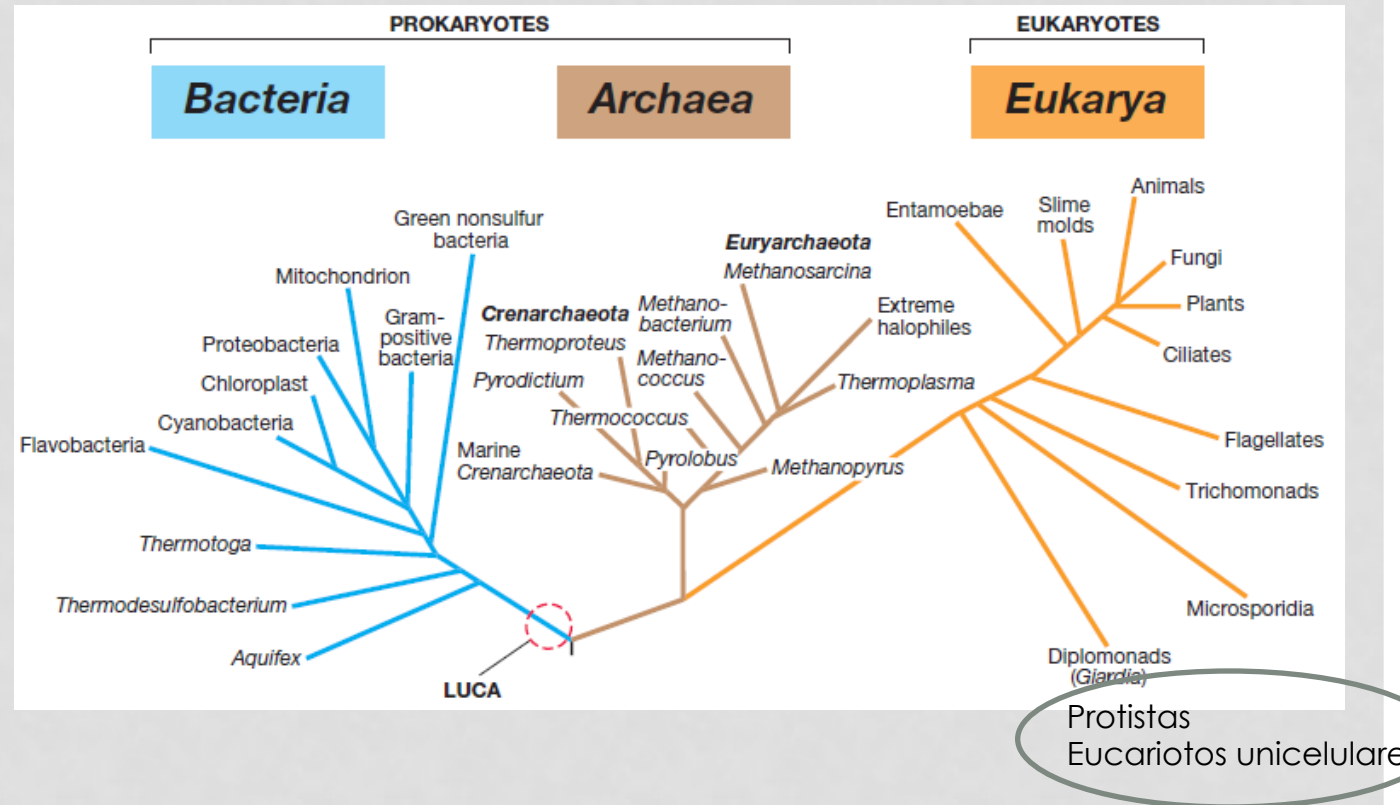
Diversidade de procariotos

- **Taxonomia de Procariotos**

Taxonomia é a ciência que:

- 1) Descreve e classifica os organismos (baseou-se principalmente em aspectos **fenotípicos**)
- 2) Atualmente é Polifásico: **fenótipo + genótipo + filogenético**
- 3) Busca entender as relações entre os diferentes grupos de organismos

Carl Woese: os três domínios da vida



- Revolução na classificação da vida
- Antigamente os seres vivos eram agrupados em: Plantas, animais, fungos, protistas e bactérias

Woese, C. R.; G. E. Fox (1977). "Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: The primary kingdoms". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 74 (11): 5088–5090.

Análise Evolutiva – Árvore Filogenética

- Woese - RNA ribossômial (SSU rRNA) - 16S (procarioto) ou 18S (eucarioto)
 - Distribuídos Universalmente
 - Função constante entre os organismos vivos
 - Modificam lentamente – altamente conservados
 - Tamanho adequado para análise evolutiva

Taxonomia

Domínio



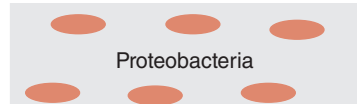
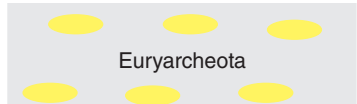
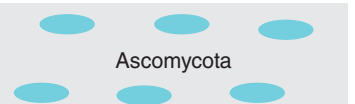
Reino



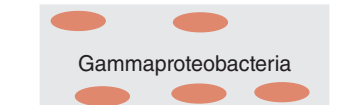
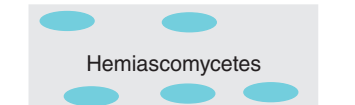
Não é usado

Não é usado

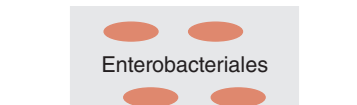
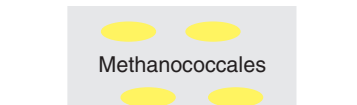
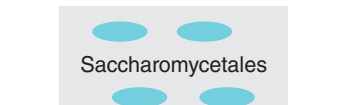
Filo



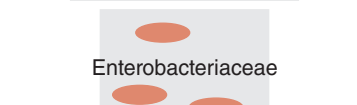
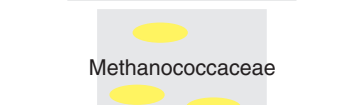
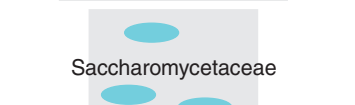
Classe



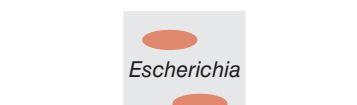
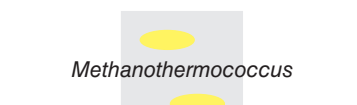
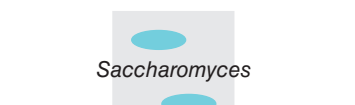
Ordem



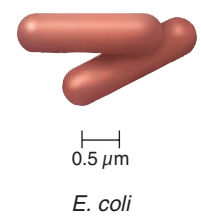
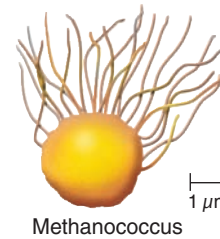
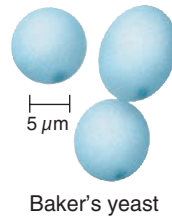
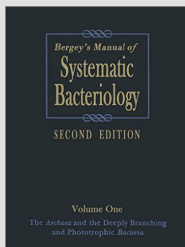
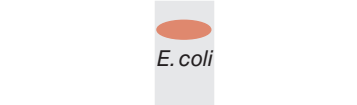
Familia



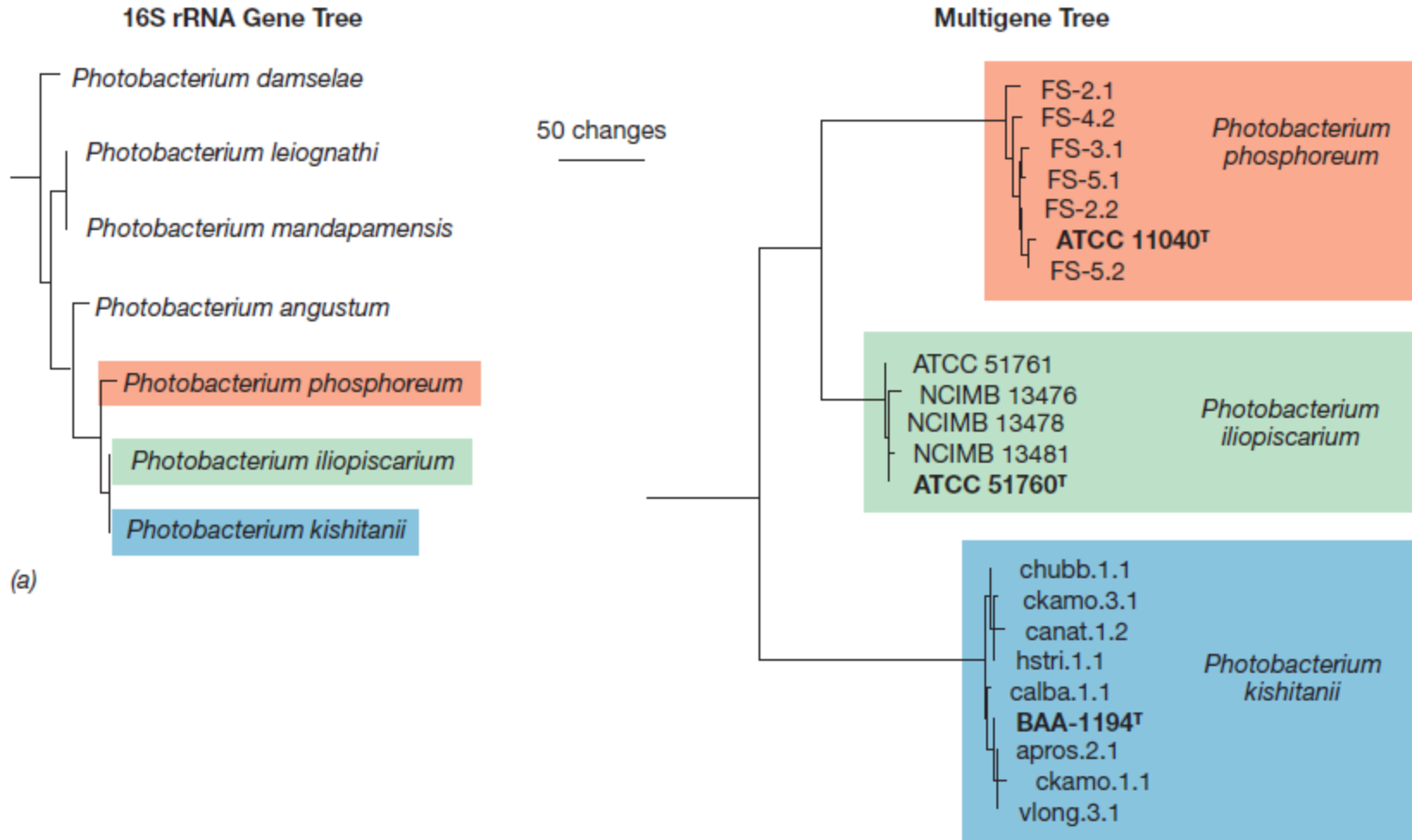
Gênero



Espécie



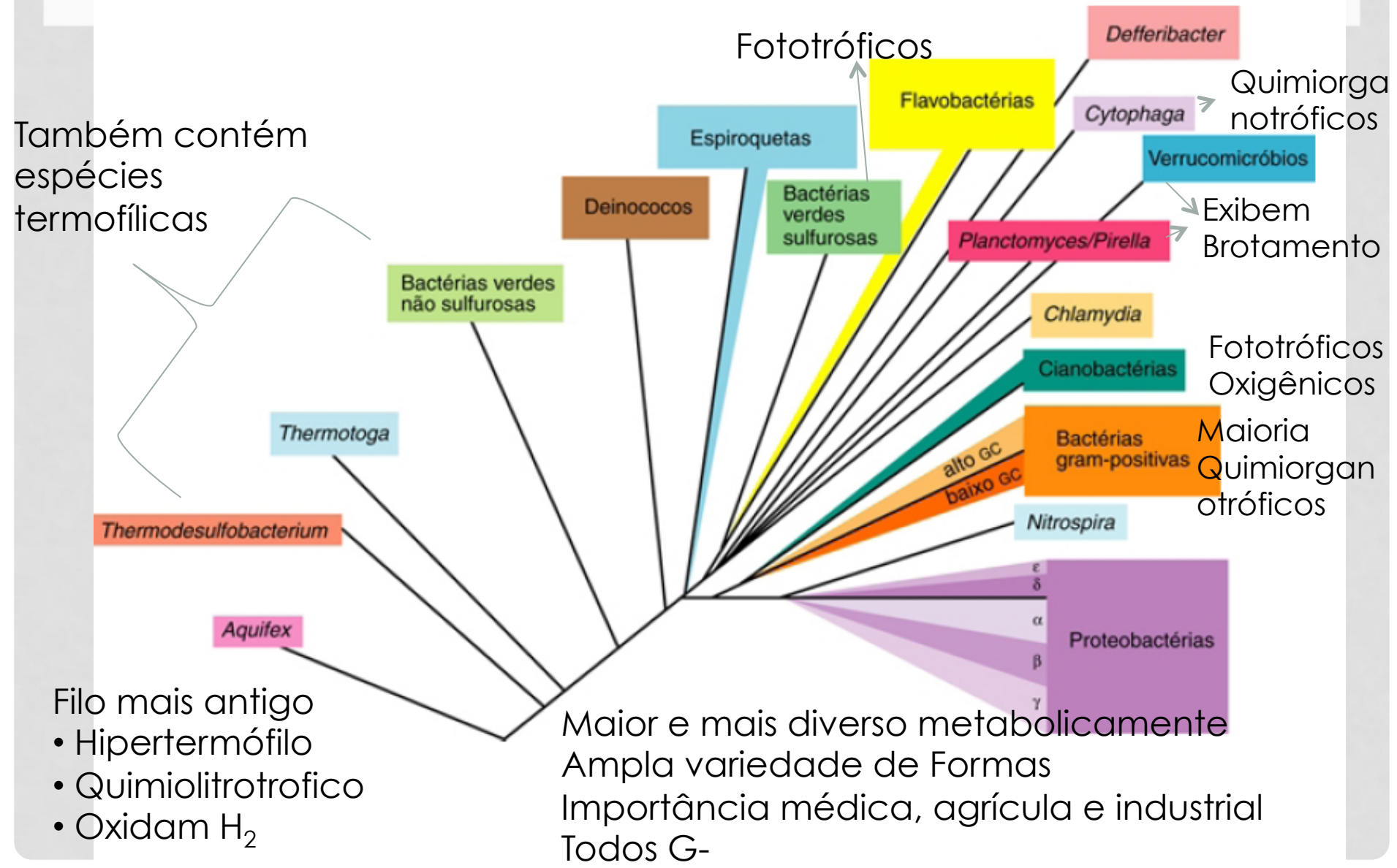
Conjunto de Linhagens forma uma espécie



Nomenclatura

- Nomenclatura
 - Nome binomial em latim ou grego
 - Seguir regras específicas
 - Código Internacional de Nomenclatura de bactérias (contem as regras)
 - “Manual de Bergey” - contem informações de todos os organismos classificados
 - “Os procariotos” – fornece informações detalhadas sobre cultivo, isolamento, tem mais de 4100 páginas

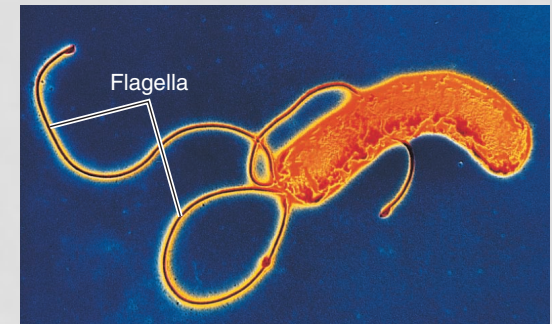
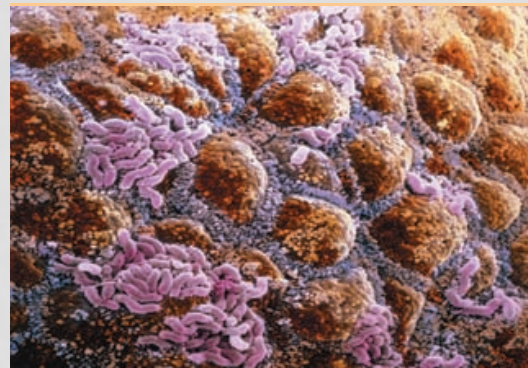
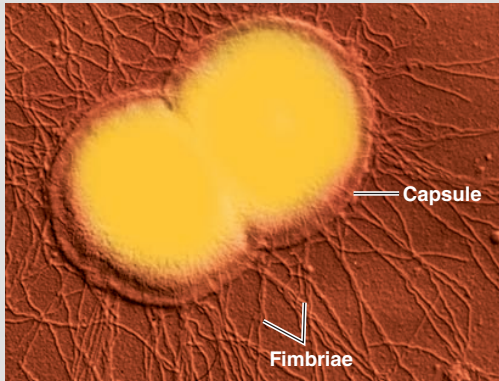
Domínio de *Bacterias*



Proteobactéria

Bactérias

- Inclui maioria das bactérias Gram-negativas
- Maior grupo em termos de diversidade de espécies
- Mitocôndrias de eucariotos derivadas de proteobactérias por endossimbiose



Neisseria gonorrhoea causa gonorréia

Domínio	Bacteria
Filo	Proteobacteria
Classe	Betaproteobacteria
Ordem	Neisseriales
Família	Neisseriaceae
Gênero	<i>Neisseria</i>
Espécie	<i>N. gonorrhoea</i>

Escherichia coli comensal, gastroenterite

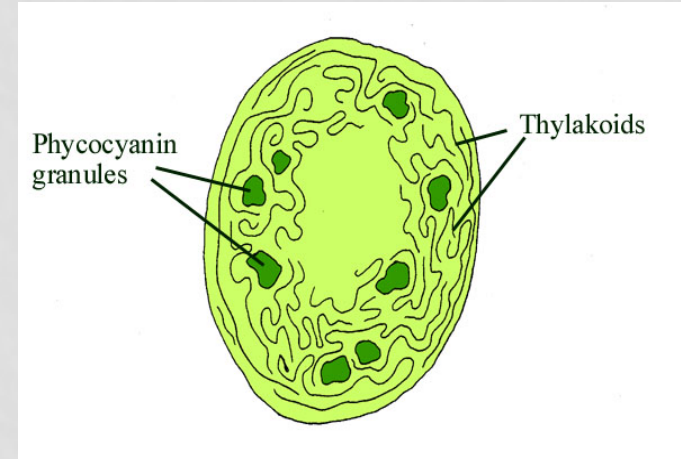
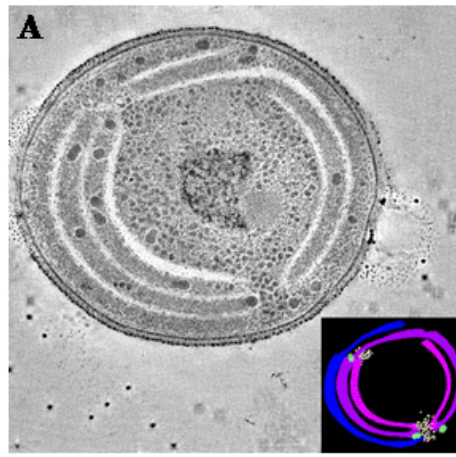
Domínio	Bacteria
Filo	Proteobacteria
Classe	Gammaproteobacteria
Ordem	Enterobacteriales
Família	Enterobacteriaceae
Gênero	<i>Escherichia</i>
Espécie	<i>E. coli</i>

Helicobacter pylori úlceras, câncer estomacal

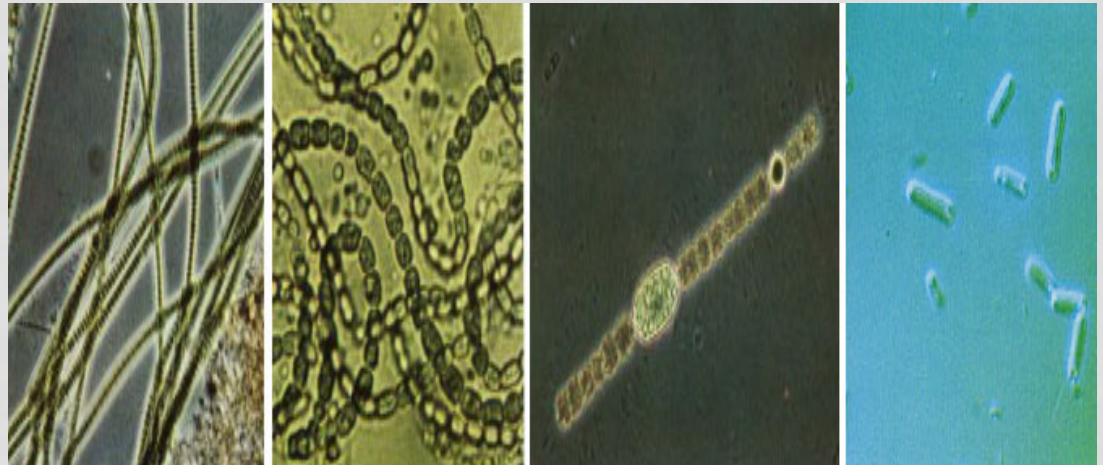
Domínio	Bacteria
Filo	Proteobacteria
Classe	Epsilonproteobacteria
Ordem	Campylobacterales
Família	Helicobacteraceae
Gênero	<i>Helicobacter</i>
Espécie	<i>H. pylori</i>

Cianobactérias

- Grande importância ecológica: ciclos de carbono, oxigênio e nitrogênio
- Modo de vida livre ou comensal (plantas)
- Utilizam clorofila-A para fotossíntese e liberam gás oxigênio
- Deram origem aos cloroplastos por endossimbiose
- Possuem sistema de membrana interna (tilacóides) semelhante ao dos cloroplastos



Cloroplasto



Anabaena

Espécie fixadora de nitrogênio

Synechococcus

Espécie de ambientes marinhos e águas termais

Bactérias

Espiroquetas

- Morfologia e modos de locomoção únicos
- Possuem forma de um longo cilindro em espiral, parecidas com saca-rolhas
- Possuem um filamento axial e endoflagelo no espaço periplásmico
- Muitas são parasitas de seres humanos. Outros vivem em lamas ou água



Borrelia burgdorferi
causador da doença de Lyme

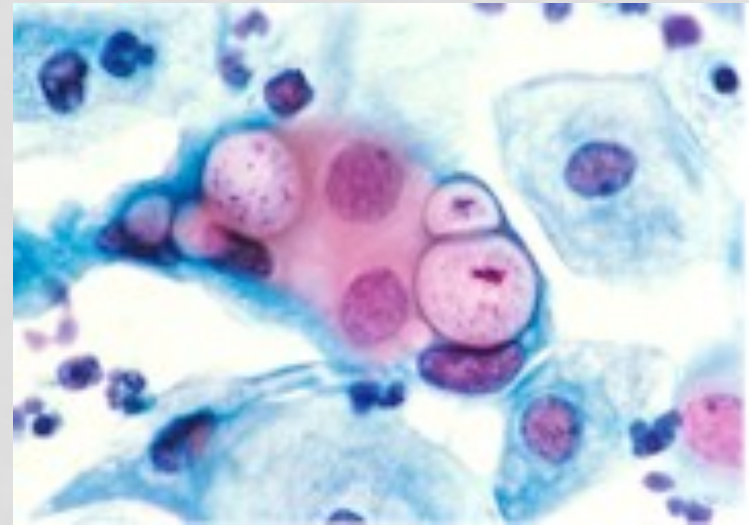
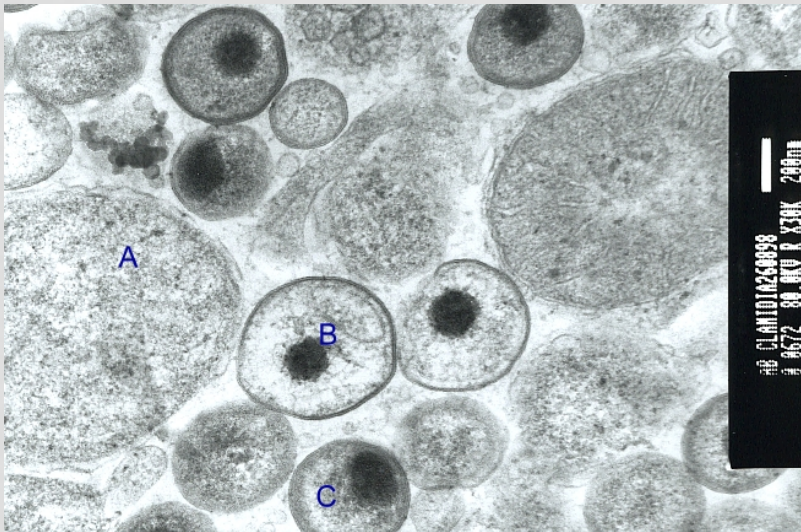


Treponema pallidum
causador da sífilis

Bactérias

Clamídias

- Menores bactérias (0,2 a 1,5 μm de diâmetro)
- Parasitas intracelulares obrigatórios
- Obtém ATP da célula hospedeira



Chlamydia trachomatis

Maior causa de cegueira no mundo

Também causa uretrite (doença sexualmente transmitida)

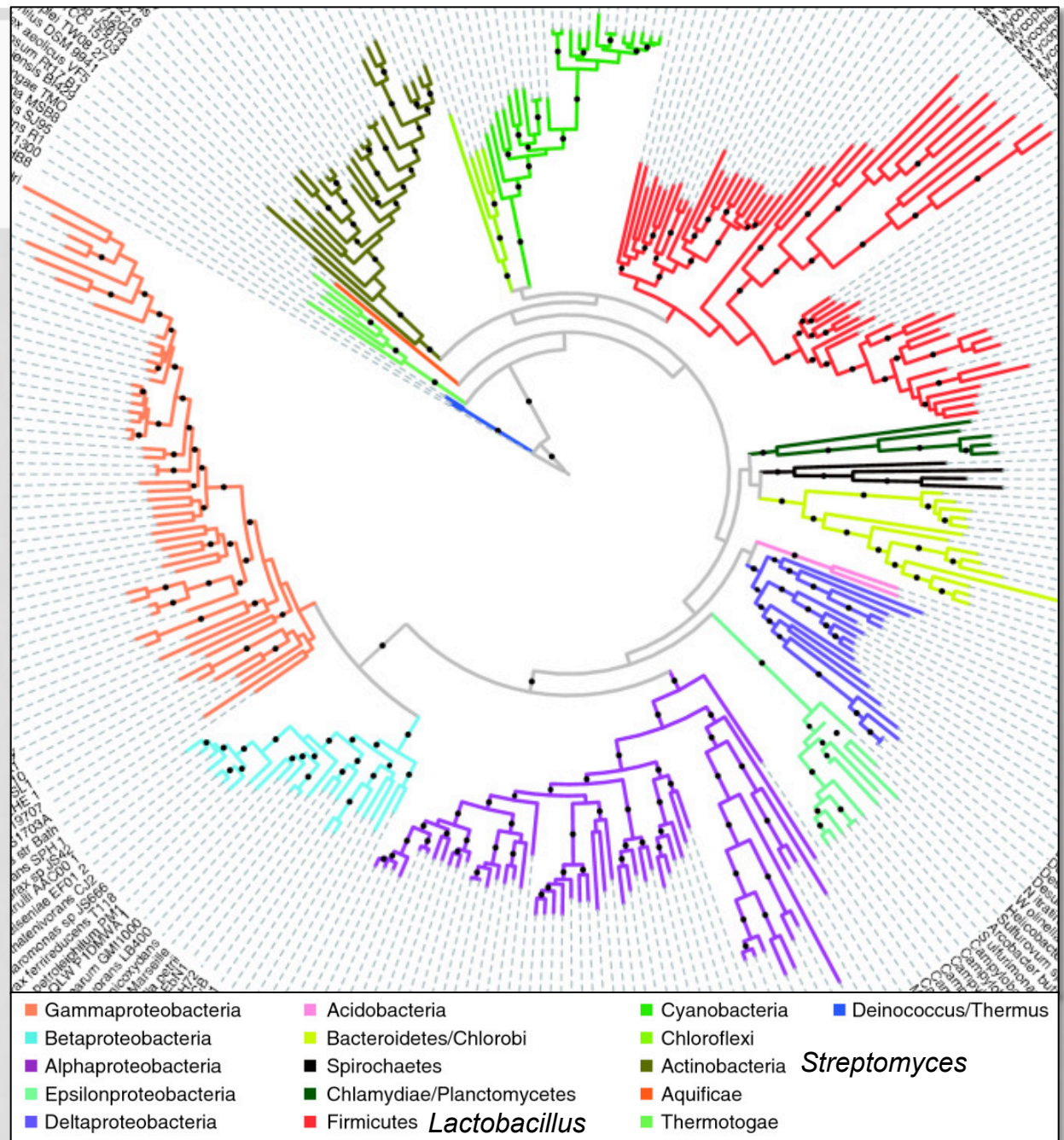
Filogenia das Bacterias

À direita: árvore de máxima verossimilhança construída a partir do alinhamento concatenado de 31 proteínas codificadas por genes *housekeeping*

<http://www.bacterio.net/classifphyla.html>

<http://itol.embl.de>

<http://tolweb.org/tree/>



Bancos de Datos de Organismos

Table 16.5 *Some national microbial culture collections*


<i>Collection</i>	<i>Name</i>	<i>Location</i>	<i>Web address</i>
ATCC	American Type Culture Collection	Manassas, Virginia	http://www.atcc.org
BCCM/LMG	Belgium Coordinated Collection of Microorganisms	Ghent, Belgium	http://bccm.belspo.be
CIP	Collection de l'Institut Pasteur	Paris, France	http://www.pasteur.fr
DSMZ	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen	Braunschweig, Germany	http://www.dsmz.de
JCM	Japan Collection of Microorganisms	Saitama, Japan	http://www.jcm.riken.go.jp
NCCB	Netherlands Culture Collection of Bacteria	Utrecht, The Netherlands	http://www.cbs.knaw.nl/nccb
NCIMB	National Collection of Industrial, Marine and Food Bacteria	Aberdeen, Scotland	http://www.ncimb.com

Sistemática e Taxonomia

- Muitos fenótipos são usados para caracterizar os organismos

Table 16.2 *Some phenotypic characteristics of taxonomic value*

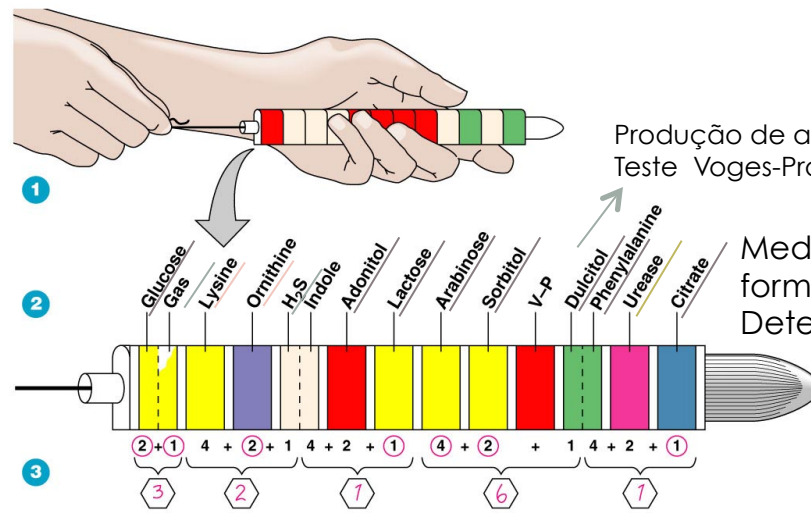
Category	Characteristics
Morphology	Colony morphology; Gram reaction; cell size and shape; pattern of flagellation; presence of spores, inclusion bodies (e.g., PHB, ^a glycogen, or polyphosphate granules, gas vesicles, magnetosomes); capsules, S-layers or slime layers; stalks or appendages; fruiting-body formation
Motility	Nonmotile; gliding motility; swimming (flagellar) motility; swarming; motile by gas vesicles
Metabolism	Mechanism of energy conservation (phototroph, chemoorganotroph, chemolithotroph); utilization of individual carbon, nitrogen, or sulfur compounds; fermentation of sugars; nitrogen fixation; growth factor requirements
Physiology	Temperature, pH, and salt ranges for growth; response to oxygen (aerobic, facultative, anaerobic); presence of catalase or oxidase; production of extracellular enzymes
Cell lipid chemistry	Fatty acids ^b ; polar lipids; respiratory quinones
Cell wall chemistry	Presence or absence of peptidoglycan; amino acid composition of cross-links; presence or absence of cross-link interbridge
Other traits	Pigments; luminescence; antibiotic sensitivity; serotype; production of unique compounds, for example, antibiotics

^aPHB, poly- β -hydroxybutyric acid ( Section 3.10).

^bFigure 16.19

Outros métodos

- Teste Bioquímico rápido (atividade enzimática) – Exemplo para teste de bactérias entéricas (família Enterobacteriaceae)
- A mudança de cor é um indicativo que houve reação química e a formação de produtos ácidos por exemplo (indicadores de pH)



Produção de acetoina

Teste Voges-Proskauer – conversão de ác. Pirúvico em acetoina

Mede a utilização de substratos ou a formação de produtos metabólicos. Detecta a presença de enzimas específicas

ID Value	Organism	Atypical Test Results	Confirmatory Test
32143	<i>Enterobacter cloacae</i>	Sorbitol ⁻	-
	<i>Enterobacter sakazakii</i>	Urea ⁺	+
32161	<i>Enterobacter cloacae</i>	None	V-P ⁺
32162	<i>Enterobacter cloacae</i>	Citrate ⁻	

Onde podemos aplicar as informações
que aprendemos?

O Que é Microbiota e Flora?

Microbiota

Definição

População de microrganismos que habita a pele e as membranas mucosas de um indivíduo saudável

O Termo **flora** refere às plantas, enquanto que os microrganismos pertencem aos grupos protista e das bactérias. Isto deve-se a estes organismos terem sido classificados entre as plantas na taxonomia de Lineu.

Sinônimos

Microbiota normal

Microbiota indígena

Microbiota autóctone

Microbiota residente

Disbiose

Desequilíbrio na microbiota associado a doenças

A microbiota é estável??

Microbiota Tipos

- **Microbiota Transitória (ALÓCTONE ou EXÓGENA)**
- Microrganismos que podem habitar a pele e/ou membranas mucosas por horas, dias ou semanas mas que **não se restabelecerão autonomamente**
- **Oportunistas:** patógenos normalmente inócuos podem ganhar uma vantagem competitiva quando a população de competidores é diminuída. Exemplo: *Clostridium difficile*
- Exemplos
 - Deslocamento do sítio normal no corpo humano (e.g. *Staphylococcus epidermidis* em cateter);
 - Imunocomprometidos – microbiota pode multiplicar em excesso e causar infecções.

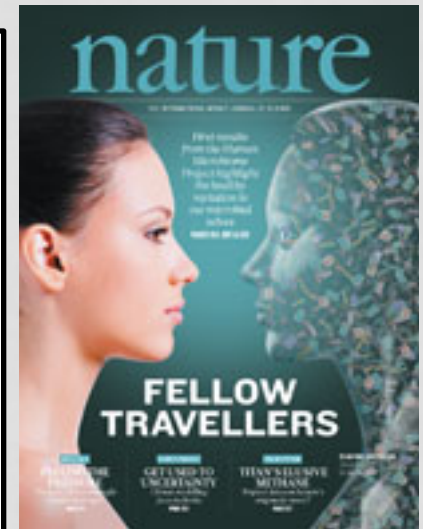
Projeto Microbioma Humano

"Indivíduo Saudável"

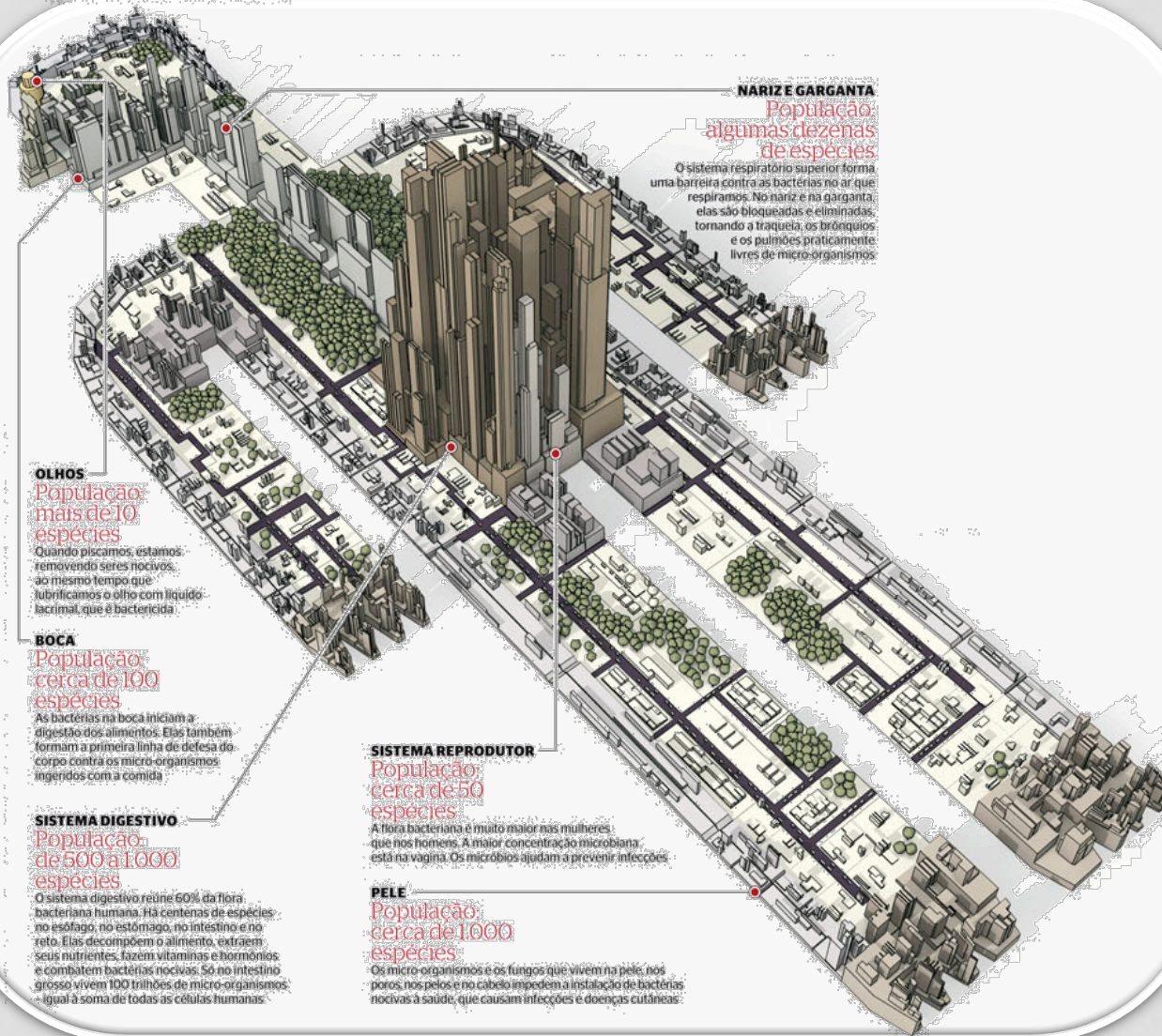
- 100 trilhões de microrganismos
- 10 vezes mais células procariontes
- 1-3% do peso corporal
- Mais de 10.000 espécies microbianas
- Genoma humano possui 22.000 genes
- Microbioma contribui cerca de 8 milhões de genes
- 360 vezes mais material genético

80-95% não cultiváveis *in vitro*

O Programa:
\$173 milhões
300 indivíduos saudáveis
18 locais de coleta no corpo
7 anos (2007 – 2014)
80 Universidades



Metrópole Bacteriana



NARIZ E GARGANTA

População:
algumas dezenas
de espécies

O sistema respiratório superior forma uma barreira contra as bactérias no ar que respiramos. No nariz e na garganta, elas são bloqueadas e eliminadas, tornando a traquéia, os brônquios e os pulmões praticamente livres de micro-organismos.

OLHOS

População:
mais de 10
espécies

Quando piscamos, estamos removendo seres nocivos, ao mesmo tempo que lubrificamos o olho com líquido lacrimal, que é bactericida.

BOCA

População:
cerca de 100
espécies

As bactérias na boca iniciam a digestão dos alimentos. Elas também formam a primeira linha de defesa do corpo contra os micro-organismos ingeridos com a comida.

SISTEMA DIGESTIVO

População:
de 500 a 1.000
espécies

O sistema digestivo reúne 60% da flora bacteriana humana. Há centenas de espécies no esôfago, no estômago, no intestino e no reto. Elas decompõem o alimento, extraem seus nutrientes, fazem vitaminas e hormônios e combatem bactérias nocivas. Só no intestino grosso vivem 100 trilhões de micro-organismos, igual à soma de todas as células humanas.

SISTEMA REPRODUTOR

População:
cerca de 50
espécies

A flora bacteriana é muito maior nas mulheres que nos homens. A maior concentração microbiana está na vagina. Os micróbios ajudam a prevenir infecções.

PELE

População:
cerca de 1.000
espécies

Os micro-organismos e os fungos que vivem na pele, nos poros, nos pelos e no cabelo impedem a instalação de bactérias nocivas à saúde, que causam infecções e doenças cutâneas.



Human Microbiome Project
2007-2014

As bactérias vivem em harmonia?

***X. citri* wild-type
(CFP)**

VS

***E. coli* (YFP)**

Field 1

Mais algumas definições...

Simbionte

Organismo que vive em associação com organismo(s) de outra espécie

Ectossimbionte (sobre)

Endossimbionte (dentro)

Parasita

Causa dano ao hospedeiro

Comensal

Vive em associação sem causar dano ou benefício

Mutualista

Ambos os organismos se beneficiam

Biotrófico

Vivas

Necrotrófico

Células mortas

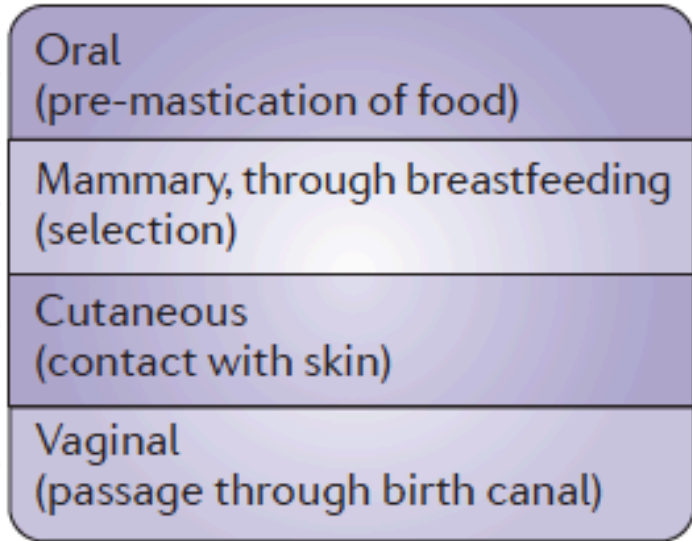
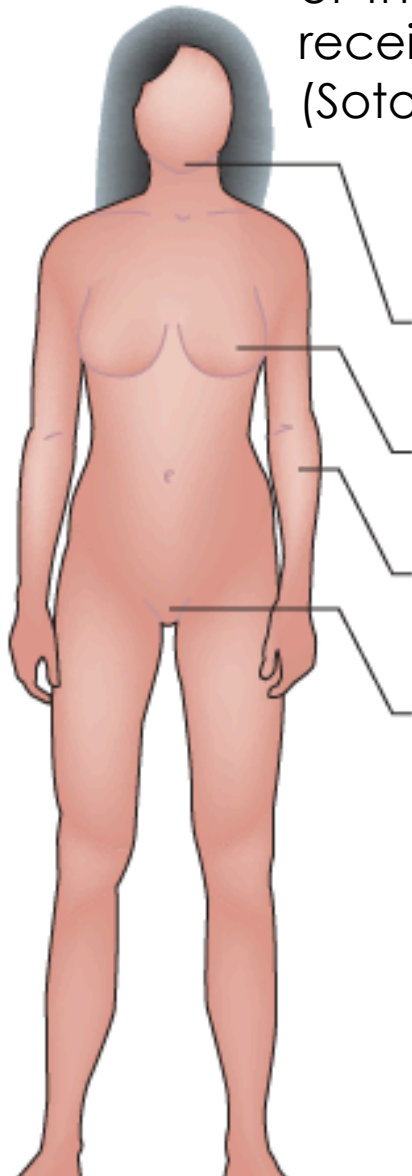
- Transições entre os modos de vida acima são possíveis e frequentes!!!!
- Mecanismo: aquisição de fatores de virulência e/ou Ilhas de patogenicidade por transferência lateral de genes

Como a Microbiota Pode ser Afetada desde quando vc nasceu?

In conclusion, the results of this study confirm that lactobacilli and bifidobacteria are common members of the human milk microbiota of women who did not receive antibiotics during pregnancy or lactation. (Soto, A., 2014)

Effect of maternal exposures

- Environment
 - Antisepsis
 - Antibiotics
 - Diet
- Other hosts
Epigenetics



Dental amalgam

Bottle feeding

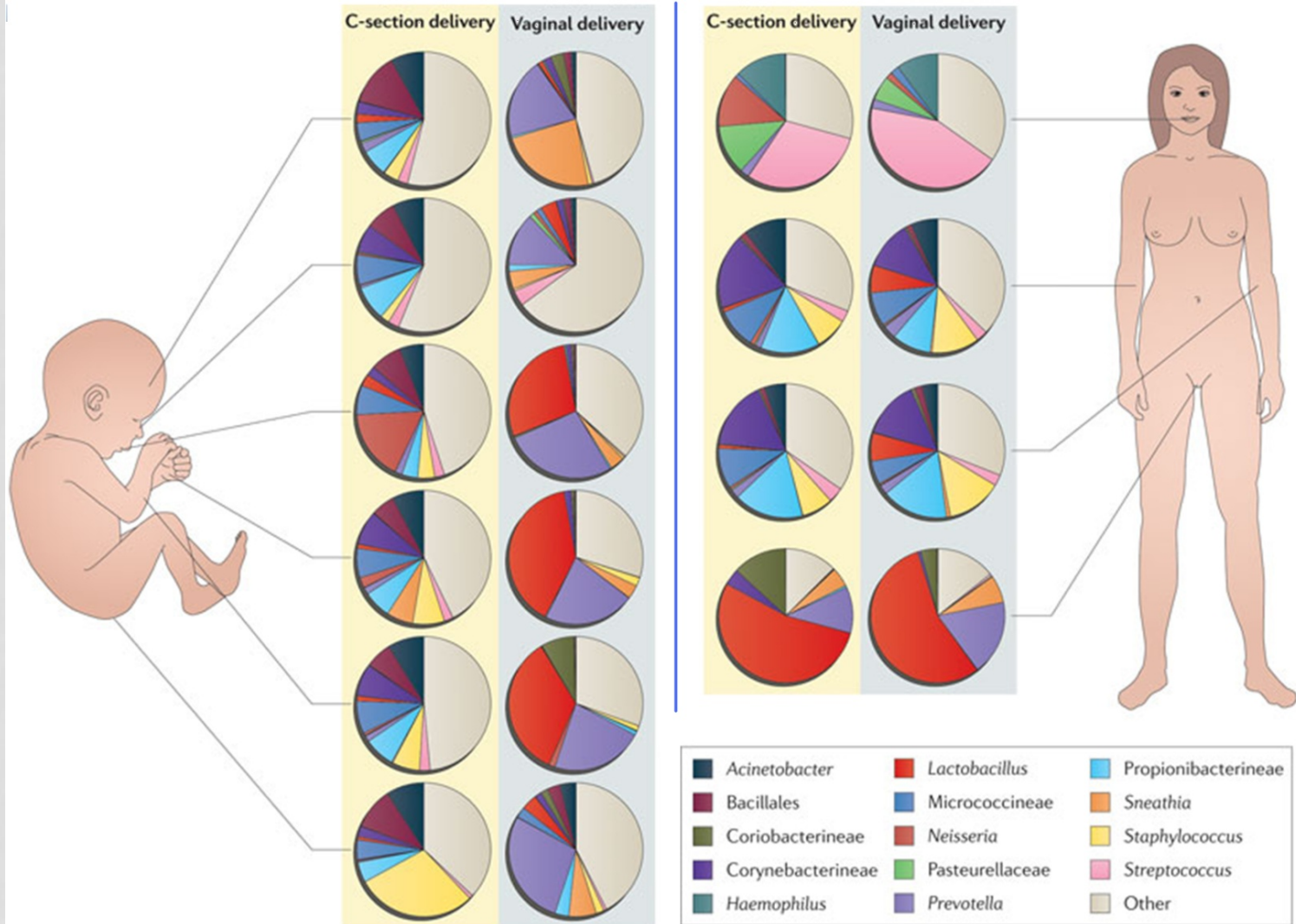


Early/
extensive
bathing

Caesarean section

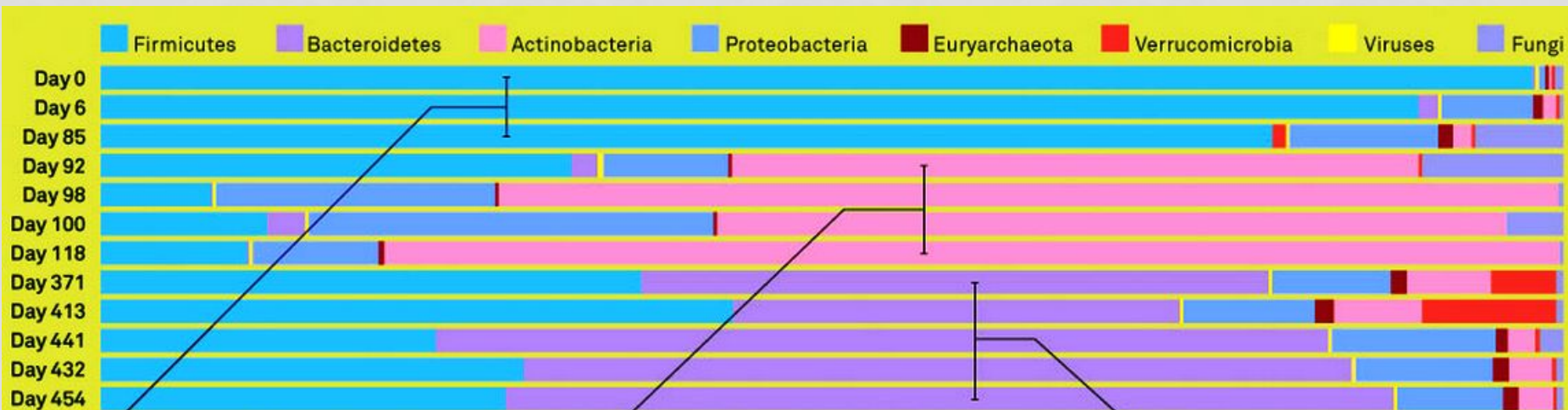
Early-life
antibiotics

Cesária Vs Natural



Alterações na microbiota Intestinal

Primeiro ano de vida



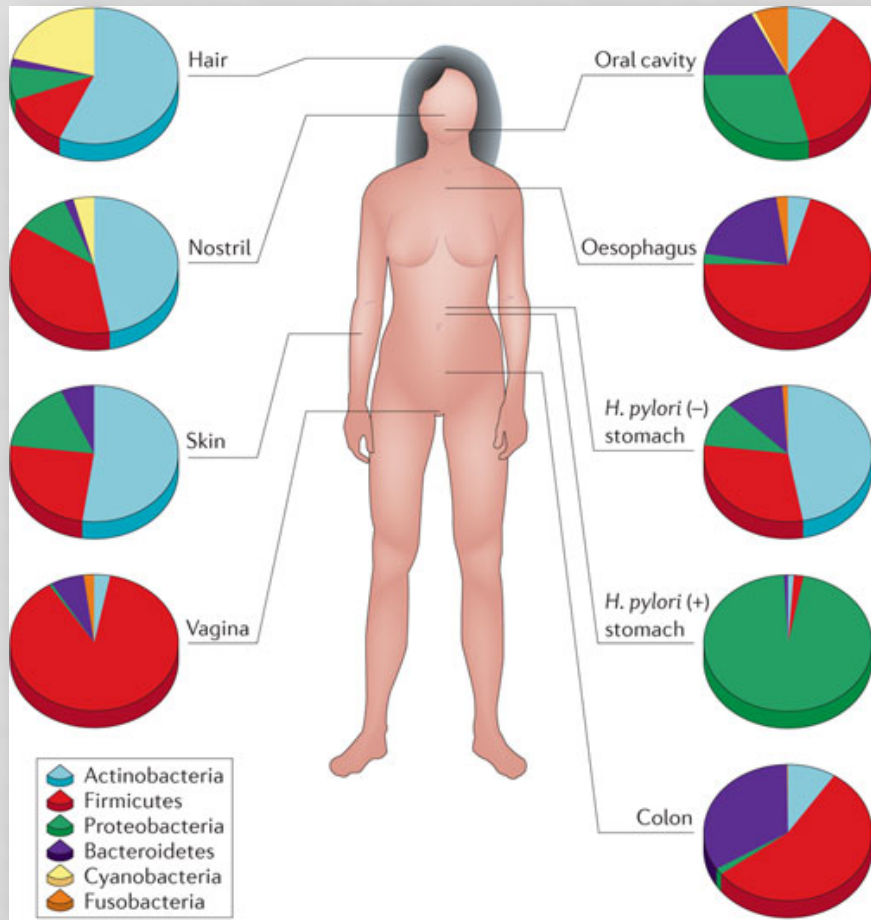
Firmicutes dominam o intestino do recém-nascido: *Lactobacillus* do leite

Actinobacterias se tornam comuns, talvez por causa de uma febre por volta do 92º dia

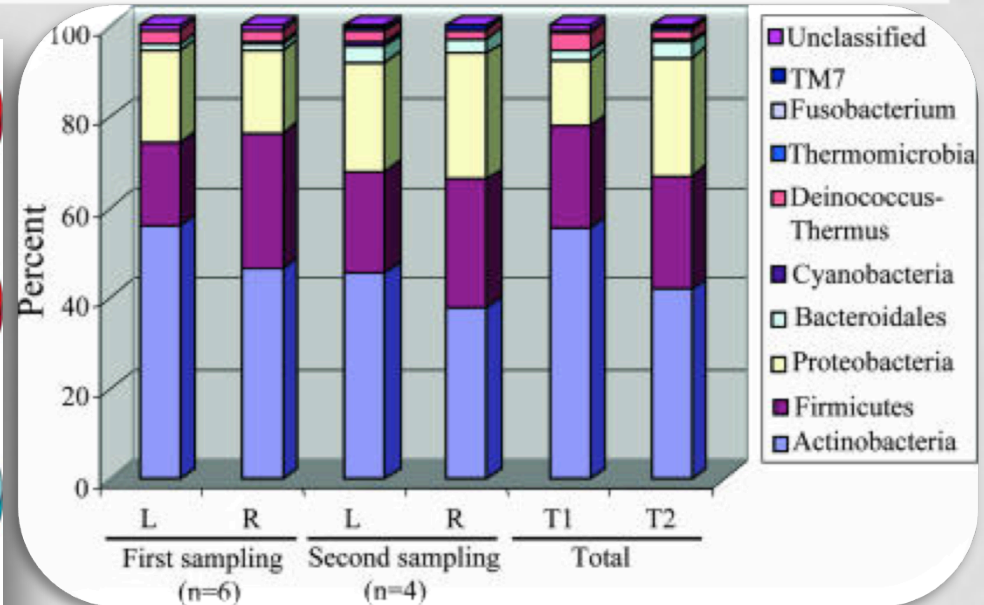
O bebê começa a ingerir frutas e cereal de arroz e **Bacteroidetes** adaptados à digestão de material vegetal passam a dominar

Distribuição da Microbiota no Adulto

variação de sub-sítio



Nature Reviews | Genetics

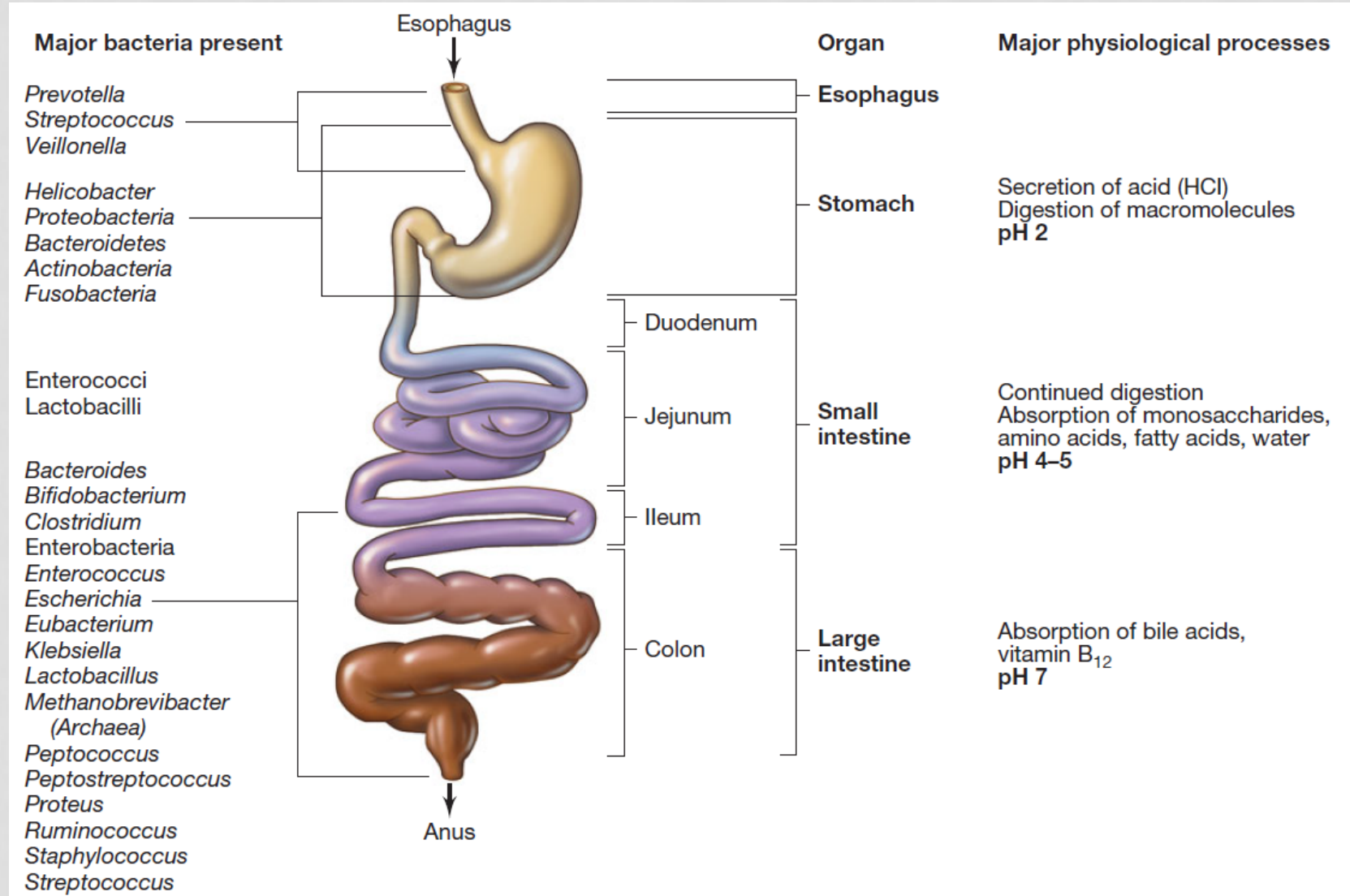


Mãos: esquerda vs. direita

A microbiota é muito dinâmica, e pode mudar de composição rapidamente em qualquer momento da vida

Somos populados por mais ou menos 6 Filos de um total de mais de 50 existentes

Distribuição no TGI



30 % do peso seco das fezes são bactérias

1. *Bacteroides* (10^{11} /g peso seco fezes)
2. *Eubacterium* (10^{10} /g p.s.f.)
3. *Peptococcaceae*: *Ruminococcus*, *Coprococcus* e *Peptostreptococcus* (10^9 - 10^{10} /g p.s.f.)
4. *Bifidobacterium* (10^9 /g p.s.f.)
5. *Clostridium* (10^{8-9} /g p.s.f.)
6. Outros: *Lactobacillus*, *Megasphaera*, *Veillonella*, *Butyrivibrio*, *Succinovibrio*, *Succinomonas*, *Selenomonas*, *Anaerovibrio*, *Lachnospira* e *Treponema*.
7. Facultativos: Coliformes, estreptococos e lactobacilos ($< 10^8$ /g p.s.f.)

Microbiota: Potencialmente Patogênicas



BACTERIUM	Lower Intestine
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+
<i>Staphylococcus aureus</i> *	++
<i>Streptococcus mitis</i>	+/-
<i>Enterococcus faecalis</i> *	++
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	+/-
<i>Veillonellae sp.</i>	+/-
<i>Enterobacteriaceae</i> * (<i>Escherichia coli</i>)	++
<i>Proteus sp.</i>	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	+
<i>Bacteroides sp.</i> *	++
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	++
<i>Lactobacillus sp.</i>	++
<i>Clostridium sp.</i> *	++
<i>Clostridium tetani</i>	+/-
Corynebacteria	+
Mycobacteria	+
Spirochetes	++
Mycoplasmas	+

++ = nearly 100 percent + = common +/- = rare * = potential pathog

- Qual o Papel da microbiota?

Microbiota - Função

- Biofilme protetor:
 - Competição com bactérias patogênicas por sítios de adesão e microambientes (antagonismo microbiano);
- Ativamente envolvida na regulação imune e na homeostase;
- Exerce funções-chave no metabolismo do hospedeiro, auxiliando na digestão e absorção de alimentos;

Exemplo

O número e o tipo de bactérias na vagina tem um profundo efeito sobre a saúde das mulheres e seu risco de contrair ou transmitir doenças sexualmente transmissíveis.

Alterações no pH 3,5-4,5, permite o crescimento de fungos e outras bactérias.

Microbiota e Acasalamento??

- Será que existe relação de preferência de parceiro com a microbiota?
- Microbiota vaginal varia na fase reprodutiva da fase menopausa e isso muda muita coisa na saúde das pessoas.
- Microbiota intestinal varia ao longo da vida: Jovens & Velhos – Pode estar relacionada com câncer???

O que acontece quando a microbiota fica alterada?



Alteração na Microbiota e Doenças

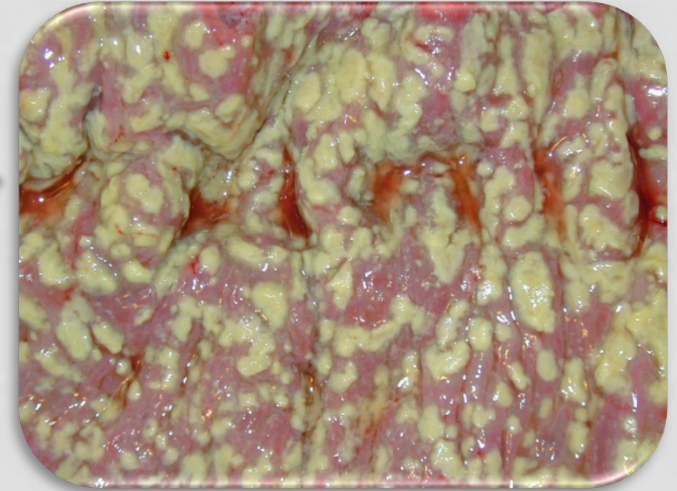
Table 1 | **Examples of associations of human conditions with particular microbiota characteristics**

Disease	Relevant finding	
Psoriasis	Increased ratio of Firmicutes to Actinobacteria	
Reflux oesophagitis	Oesophageal microbiota dominated by gram-negative anaerobes; gastric microbiota with low or absent <i>Helicobacter pylori</i>	78
Obesity	Reduced ratio of Bacteroidetes to Firmicutes	10
Childhood-onset asthma	Absent gastric <i>H. pylori</i> (especially the cytotoxin-associated gene A (<i>cagA</i>) genotype)	98
Inflammatory bowel disease (colitis)	Larger populations of Enterobacteriaceae	
Functional bowel diseases	Larger populations of <i>Veillonella</i> and <i>Lactobacillus</i>	
Colorectal carcinoma	Larger populations of <i>Fusobacterium spp.</i>	100
Cardiovascular disease	Gut-microbiota-dependent metabolism of phosphatidylcholine	

Microbiota intestinal

novos vínculos com doenças e disbioses **emergentes**

- Colite pseudomembranosa
- Colite ulcerativa 
- Síndrome do intestino irritável
- Doença inflamatória intestinal
- Síndromes metabólicas
- Obesidade 
- Diabetes
- Esclerose múltipla
- Sintomas de Parkinson
- Alergia e auto-imunidade

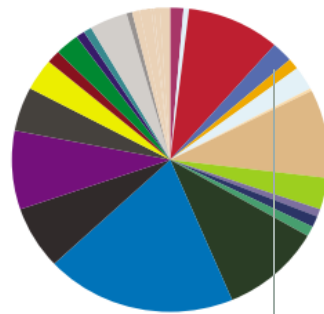


Doença de Chron e Microbiota

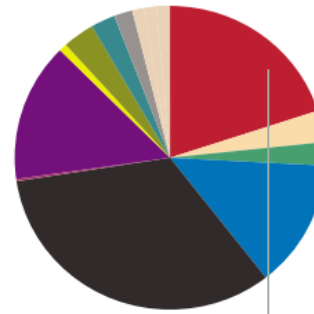
CD is associated with dramatic changes in the gut microbiota

CD:
High *B. ovatus*
*High *B. vulgatus**
Low *B. uniformis*

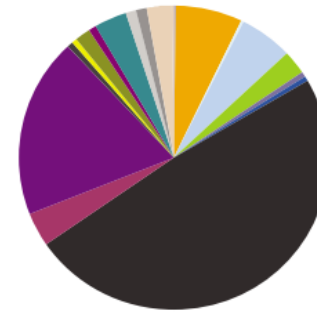
Twin study of Crohn's disease
J Dicksved et al



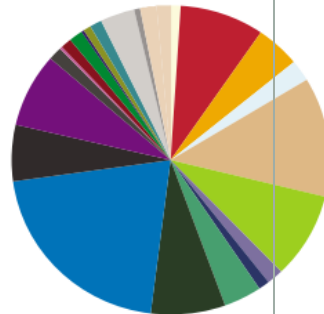
H (4a)



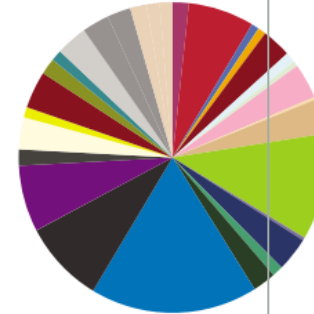
CD (18a)



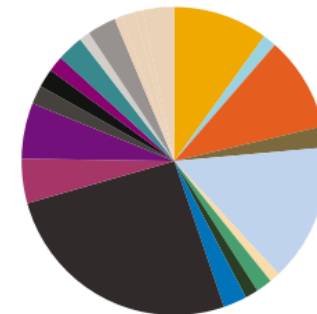
CD (15a)



H (4b)
Healthy



H (18b)
Discordant



CD (15b)
Concordant

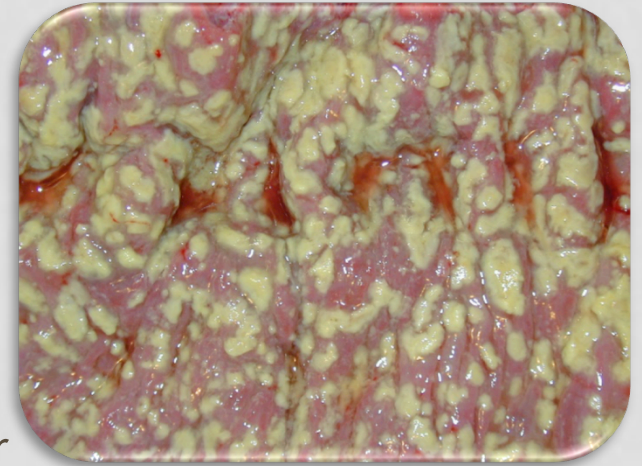
Black and Blue:
Bacteroides spp.

The fecal microbial communities were more similar between healthy twins than between twins with CD

Chron disease: gêmeos monozigóticos

Microbiota no tratamento

- 1958* - Colorado (EUA): quatro pacientes criticamente comprometidos com colite pseudomembranosa fulminante
- 2000 – Cepas multirresistentes de *C. difficile*, 3 milhões de casos novos, 300 evoluem para morte por dia (EUA e Europa). Custo anual de US\$ 1 bilhão por ano só nos EUA.



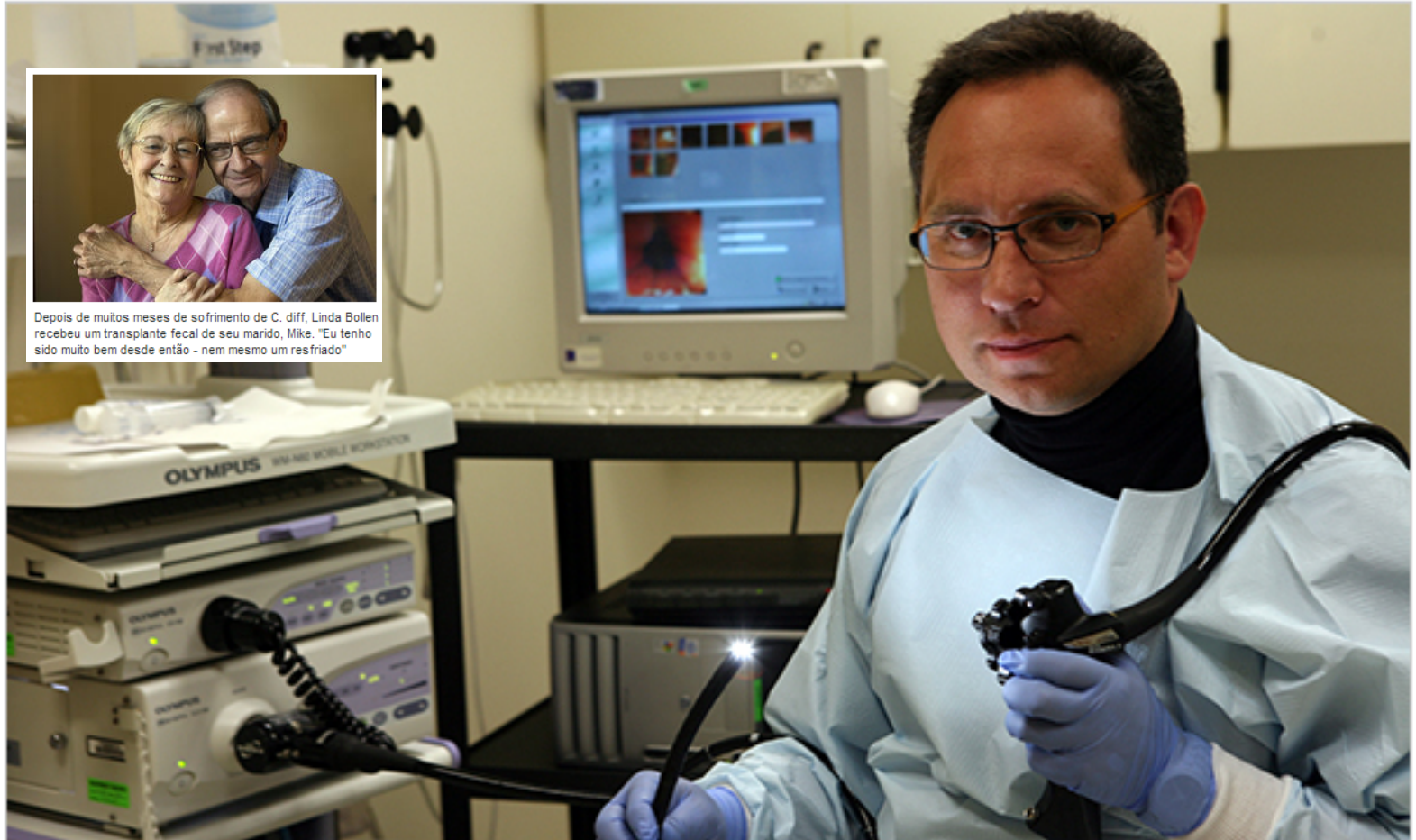
Processo de transplante de microbiota fecal de um indivíduo saudável para um receptor

*EISEMAN B, SILEN W, BASCOM GS, KAUVAR AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery. 1958 Nov;44(5):854-9.

Transplante Fecal



Depois de muitos meses de sofrimento de *C. diff*, Linda Bollen recebeu um transplante fecal de seu marido, Mike. "Eu tenho sido muito bem desde então - nem mesmo um resfriado"



Allen Brisson-Smith for The New York Times

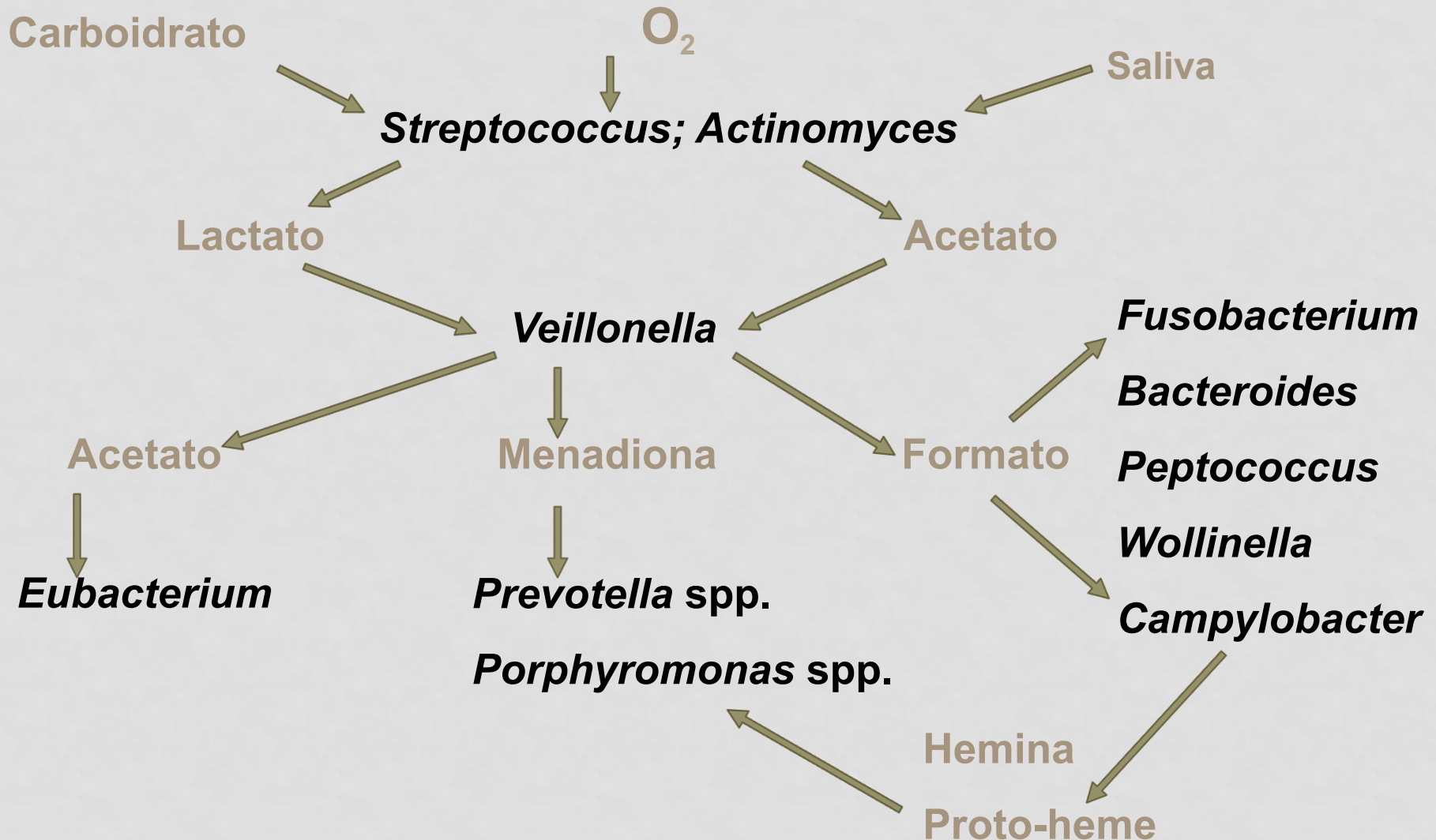
Dr. Alexander Khoruts, a gastroenterologist at the University Minnesota, used bacteriotherapy to help cure a patient suffering from a gut infection.

Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 354-360.

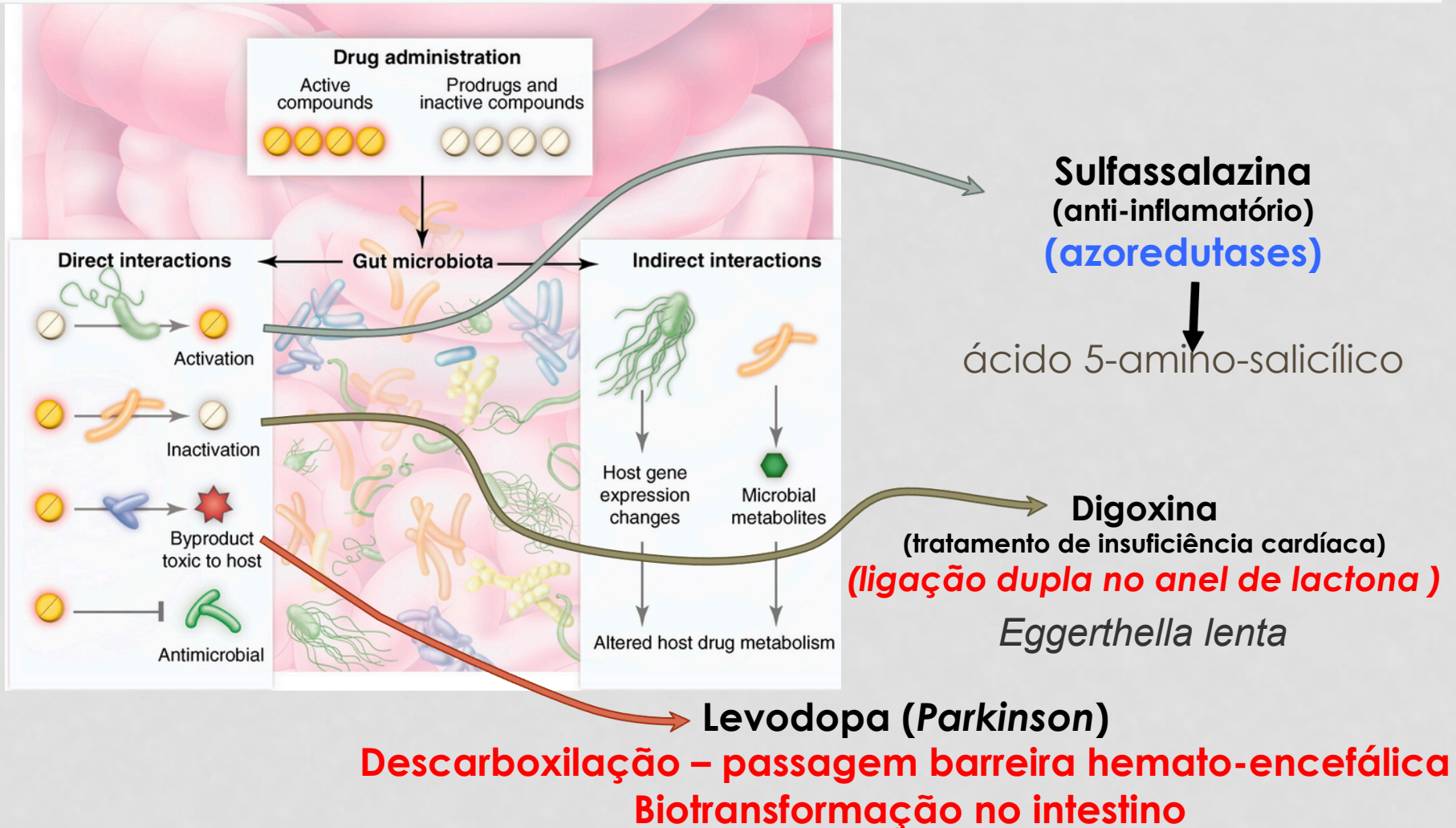
Complexidade da Microbiota
Como a microbiota está
correlacionada?

Microbiota humana

Interações nutricionais



Interações da microbiota na terapia medicamentosa



Is It Time for a Metagenomic Basis of Therapeutics?
Therapeutic Modulation of Microbiota-Host Metabolic Interactions.

COMO AFETAR A MICROBIOTA DE FORMA
POSITIVA?

Microbiota no tratamento/prevenção Probiótico

O fato da microbiota intestinal poder ser alterada e trazer benefícios à saúde humana, tem motivado o desenvolvimento de ingredientes alimentícios chamados “funcionais”.

Alimentos Funcionais

Probiótico / Prebiótico

Probiótico

Alimentos “pró-bióticos” contêm bactérias vivas como suplemento alimentar, o que melhora o equilíbrio da microbiota intestinal, trazendo benefícios ao hospedeiro (Fuller 1989).

Prebiótico

Alimentos “pré-bióticos” são aqueles não-digeríveis pelo ser humano mas que promovem a seleção das espécies benéficas e limitam o número de bactérias no cólon, beneficiando assim o hospedeiro (Gibson and Roberfroid 1995).

Simbiótico

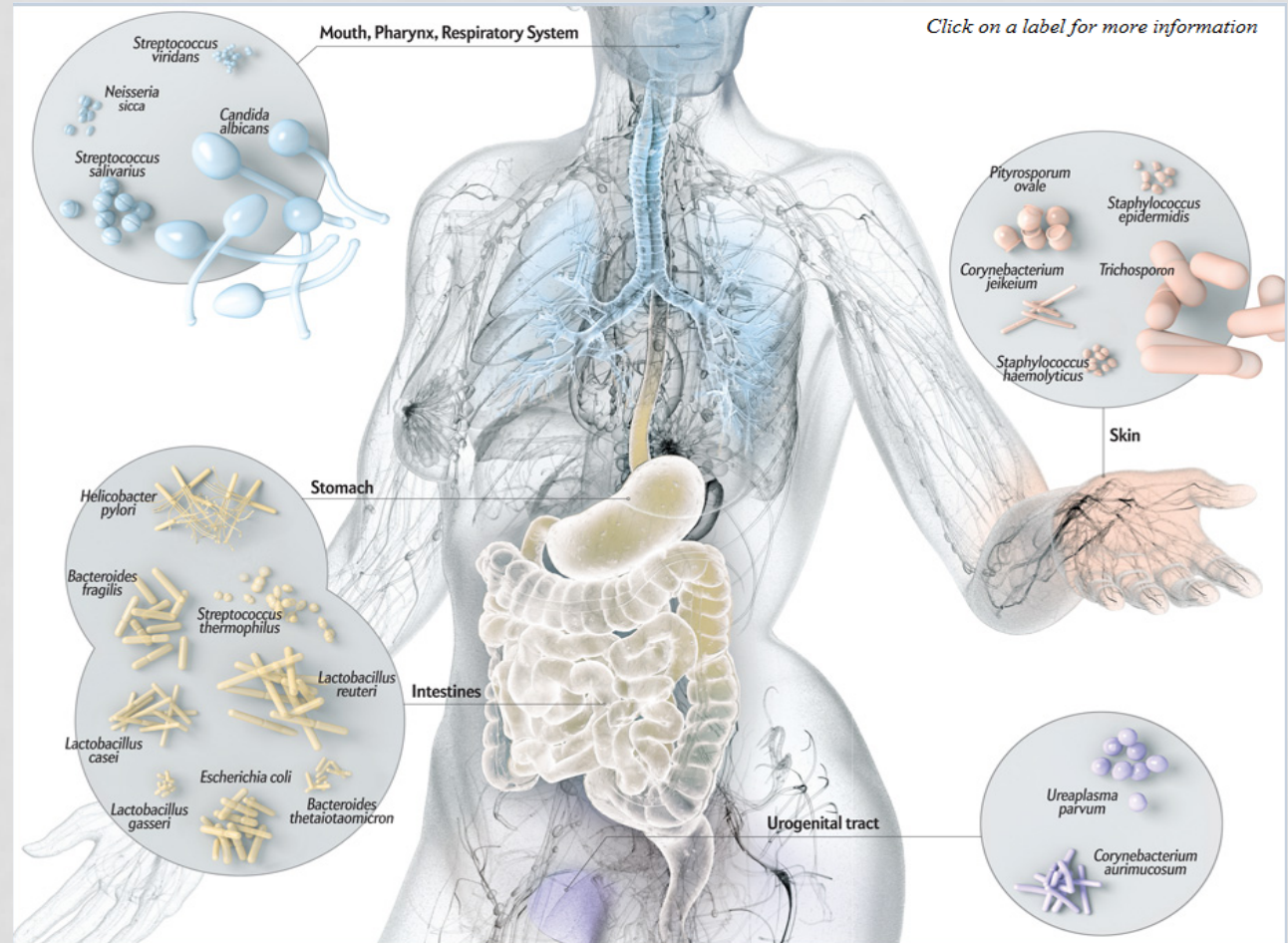
Combinação de probiótico e prebiótico



Nova visão da Microbiota

A microbiota humana como um **orgão**

O corpo humano como um **ecossistema**



F. Baquero and C. Nombela (2012) *The microbiome as a human organ*. *Clin Microbiol Infect* 2012; **18** (Suppl. 4): 2–4. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03916.x

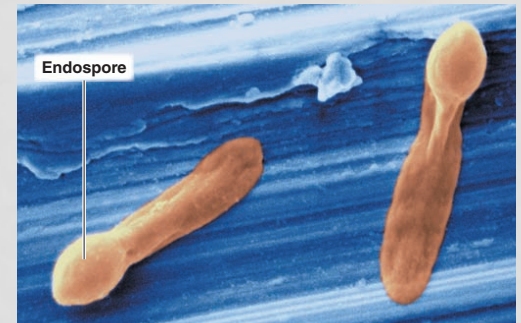
Questão

- Dois genes homólogos necessariamente pertencem ao mesmo gênero?
- O que há em comum entre todos os organismos vivos no que diz respeito ao metabolismo?
- Porque o surgimento do RNA deve ter tido um papel essencial no surgimento da vida?

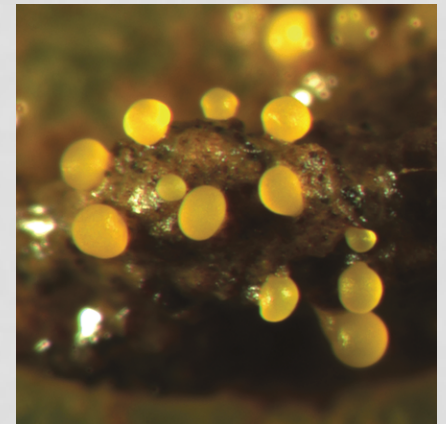
Perguntas

- 1) A que classe e filo pertencem as bactérias com as características abaixo? Nota: cada item descreve um grupo diferente.
 - 1) São anaeróbicas, Gram+ e formam endósporos. Causam as doenças tétano e enterocolite necrosante;
 - 2) Bacilos gram-negativos encontrados no solo, formam corpos de frutificação e possuem os maiores genomas conhecidos de bactérias.

- 2) Durante anos os pesquisadores não conseguiam entender porque encontravam DNA semelhante ao de cianobactérias em amostras de bactérias do intestino humano. No final, revelou-se que era um novo grupo de bactérias, “Melainabacteria”, uma linhagem irmã das cianobactérias. Porque o espanto dos pesquisadores com a possibilidade de cianobactérias viverem no interior do corpo humano?



C. difficile



Corpos de frutificação

Questão para casa

- Quais técnicas permitem distinguir diferentes espécies, diferentes cepas, diferentes generos e diferentes domínios?

Referências

- **Diversidade**

- Introdução à Microbiologia (Tortora, 11ª edição)
 - Capítulo 10: Classificação de microorganismos
 - Capítulo 11: Os procariotos
- Microbiologia de Brock (13ª edição)
 - Unidade 6: Evolução e diversidade de microorganismos
 - Capítulo 16 – Evolução microbiana e sistemática
 - Capítulo 17 – Bactérias: as proteobactérias
 - Capítulo 18 – Outras bactérias

- **Microbiota humana**

- Microbiologia Médica (Murray, Rosenthal & Pfaller, 7a. Edição)
 - Capítulo 2: Flora Microbiana Comensal e Paragênica em Humanos
- Microbiologia (Trabulsi & Alterthum, 4a. Edição)
 - Capítulo 12: Microbiota ou Flora Normal do Corpo Humano

Bibliografia

- The human microbiome: at the interface of health and disease. (*Nature Reviews Genetics* 13, 260-270 (April 2012) | doi:10.1038/nrg3182);
- Experimental and analytical tools for studying the human microbiome. (*Nature Reviews Genetics* 13, 47-58 (January 2012) | doi:10.1038/nrg3129);
- Sequencing technologies — the next generation. (*Nature Reviews Genetics* 11, 31-46 (January 2010) | doi:10.1038/nrg2626);
- Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. (*Nature* 486, 207–214 (14 June 2012) doi:10.1038/nature11234);
- A core gut microbiome in obese and lean twins. (*Nature* 457, 480-484 (22 January 2009) | doi:10.1038);
- Therapeutic Modulation of Microbiota-Host Metabolic Interactions. (*Sci. Transl. Med.* DOI: 10.1126/scitranslmed.3004244);
- The Gut Microbiota. (DOI: 10.1126/science.336.6086.1245);