



DEPARTAMENTO DE
MICroBiologia
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

BMM-400

Microbiologia Básica

Microbiota

Prof. Mario H. Barros

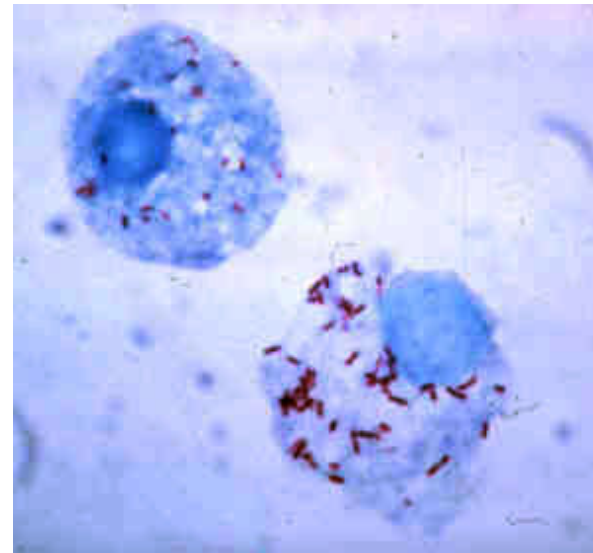


Fig. 1. *Endosymbiosis: Homage to Lynn Margulis*, a painting by Shoshanah Dubiner. A six-foot wide reproduction of the painting occupies a hallway in the Morrill Science Center at the University of Massachusetts-Amherst, MA, USA where Lynn Margulis was a Distinguished Professor from 1988 until her death in 2011. (Image courtesy of the artist [<http://www.cybermuseum.com>].)

Evidências da Teoria da Endossimbiose



Paramecium bursaria em simbiose com a alga verde *Zoochlorella*



Rickettsia parasita intracelular – agente causador do Tifo

Microbiota:

Conjunto de microrganismos que estabelece relação comensal, simbiote ou patôgenica com organismos multicelulares

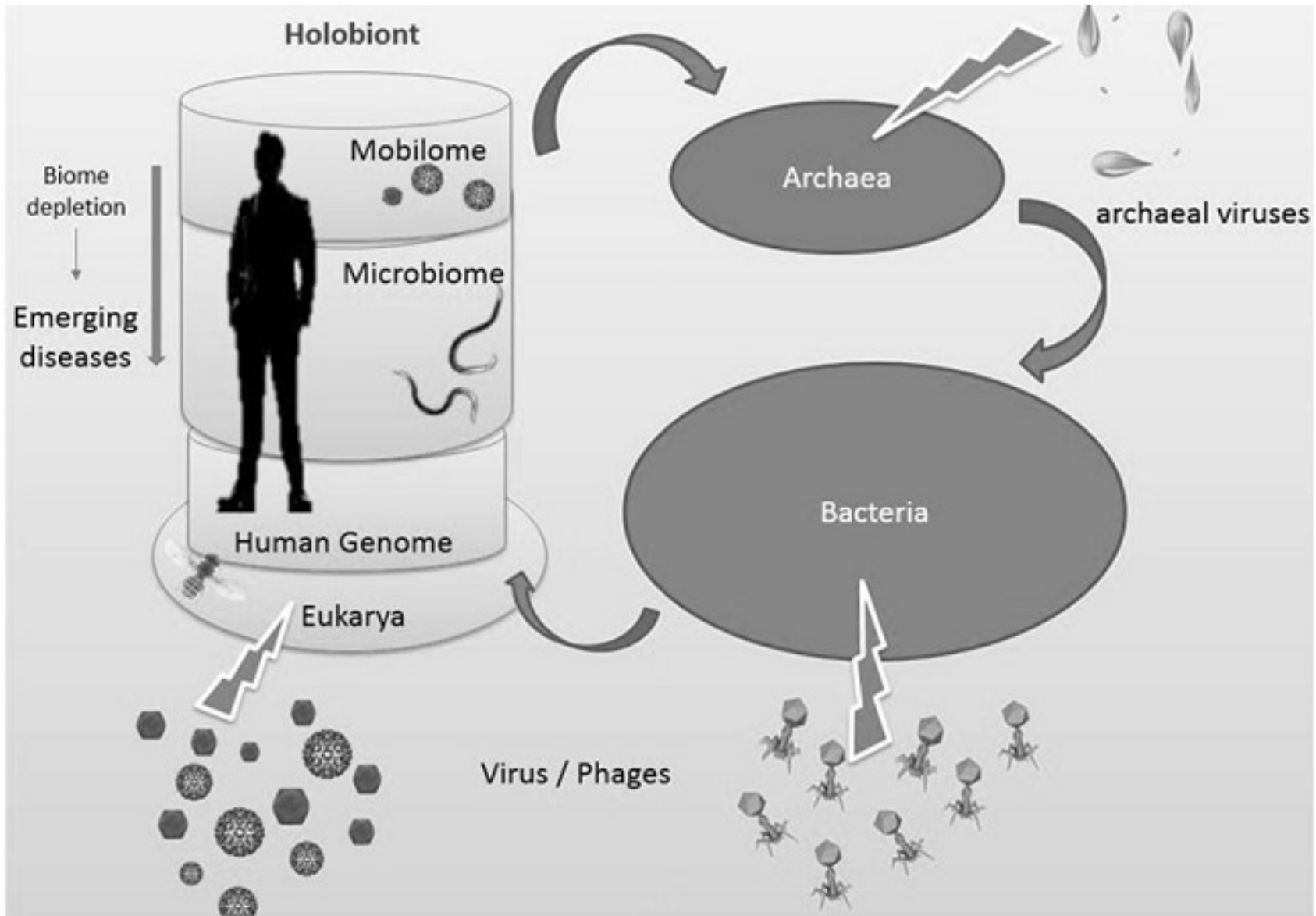
Inclui bactérias, achaea, fungos, protistas

E vírus!!

Microbioma – conjunto de genomas de micróbios que habitam determinado nicho.

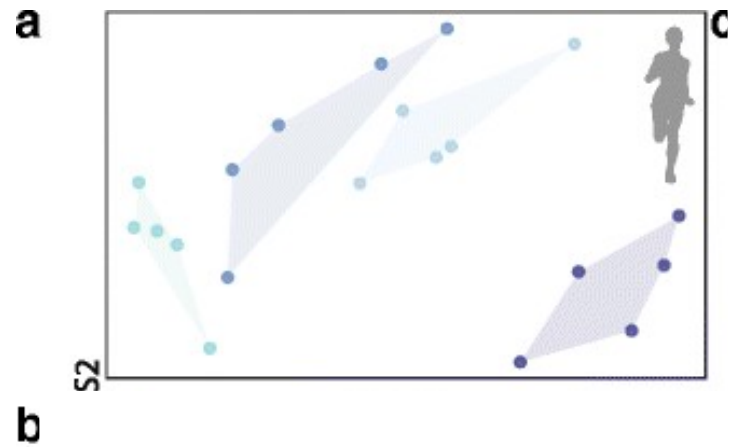
Metaorganismos / holobionte

O organismo e toda sua microbiota associada, incluindo simbiontes, comensalistas, parasitas e mutualistas



Co-evolução entre microbioma e hospedeiros

BMC Biology. vol. 15,1 127. 27 Dec. 2017



● humans ■

Yanomami

Malawi

Venezuela

USA

Hamadryas baboon

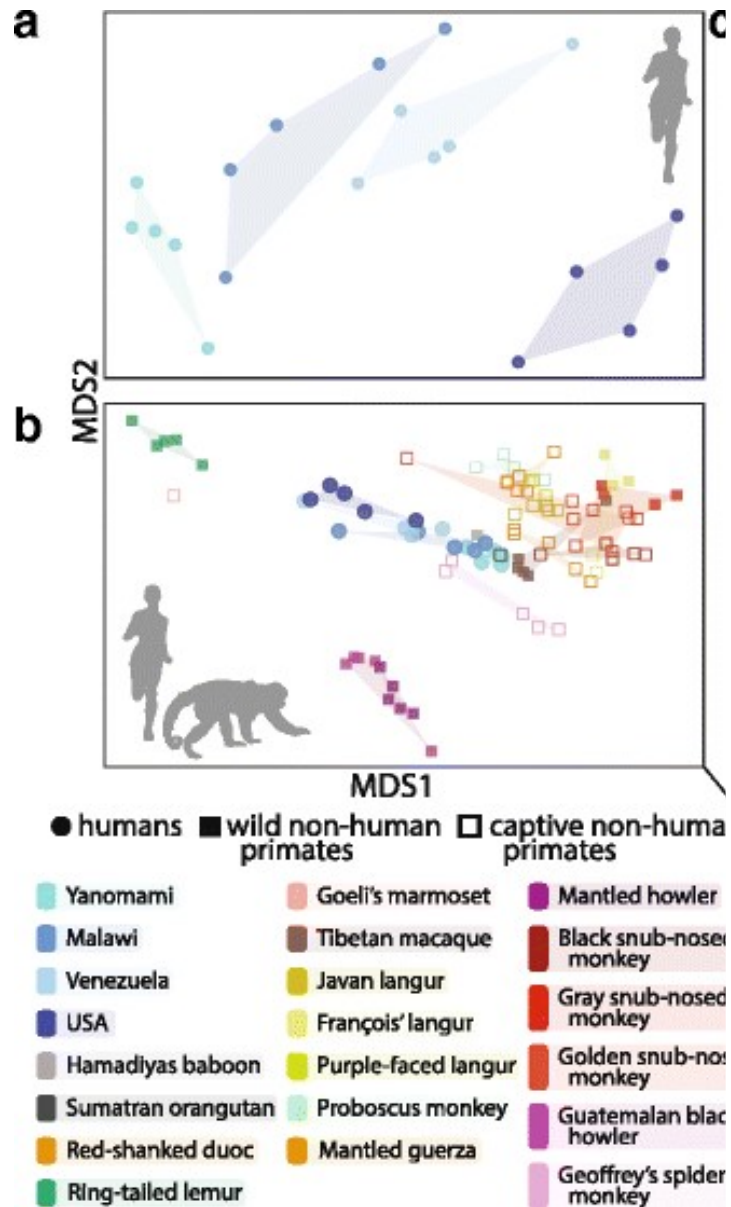
Sumatran orang

Red-shanked du

Ring-tailed lemu

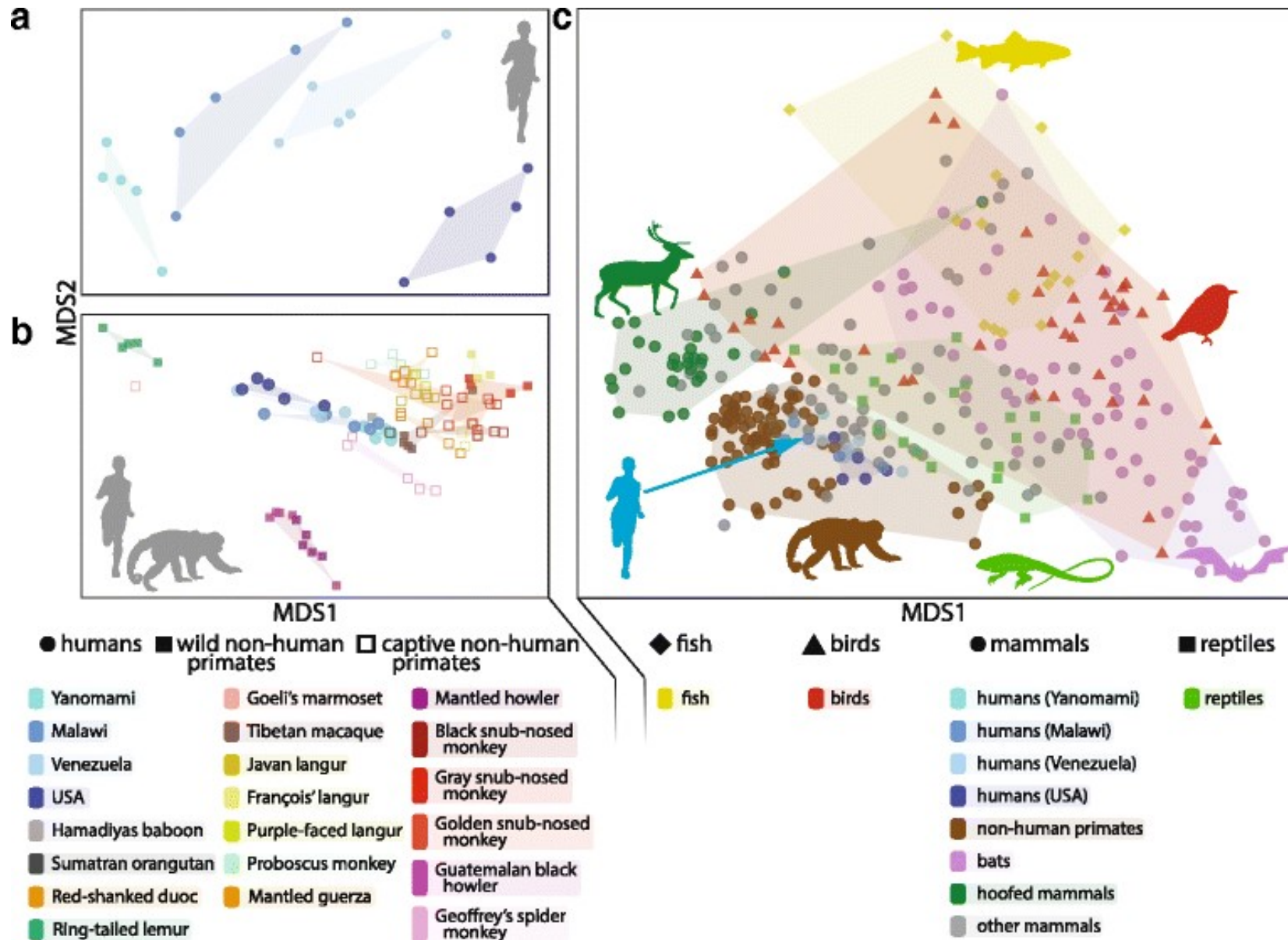
Co-evolução entre microbioma e hospedeiros

BMC Biology. vol. 15,1 127. 27 Dec. 2017

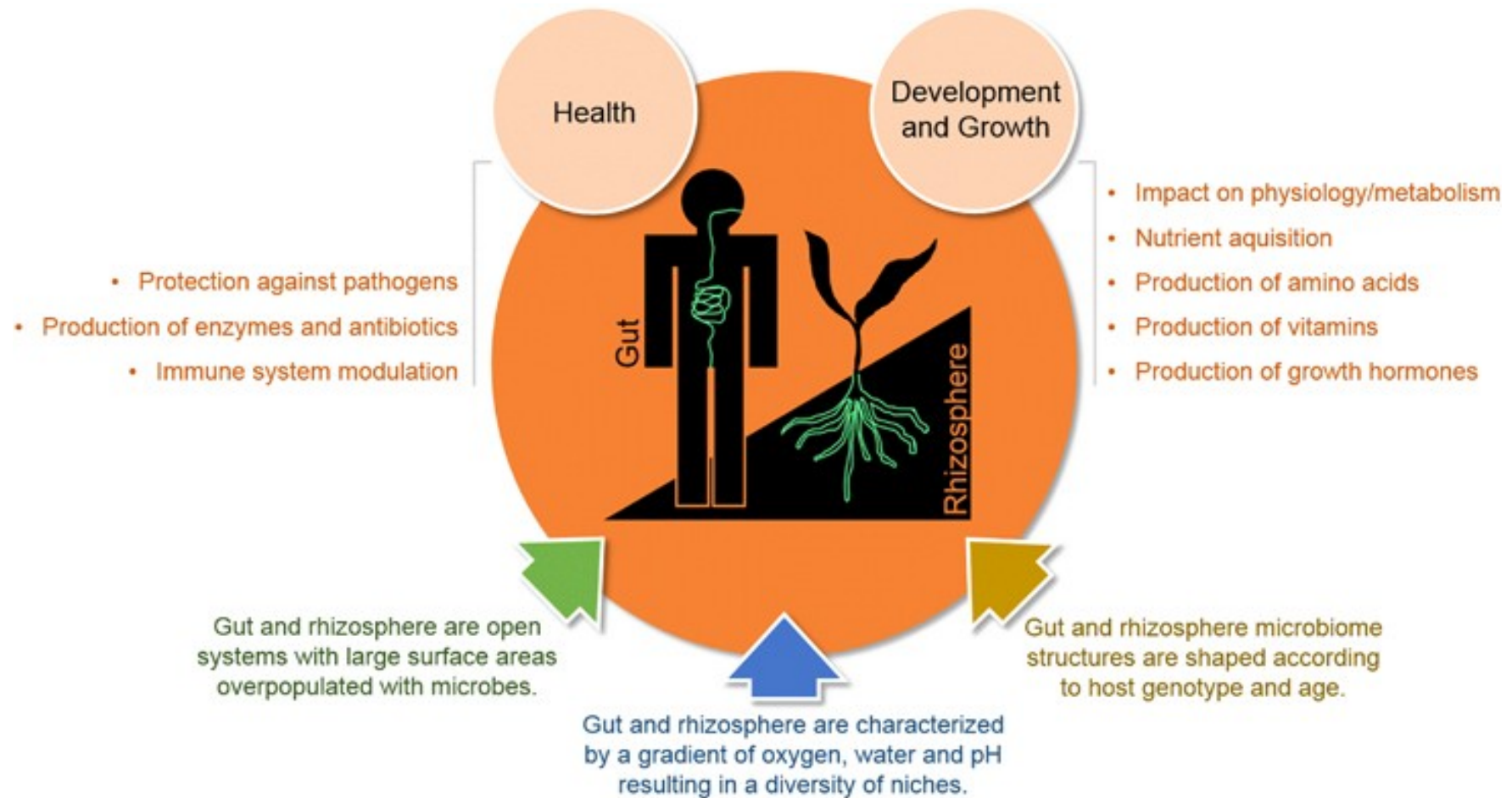


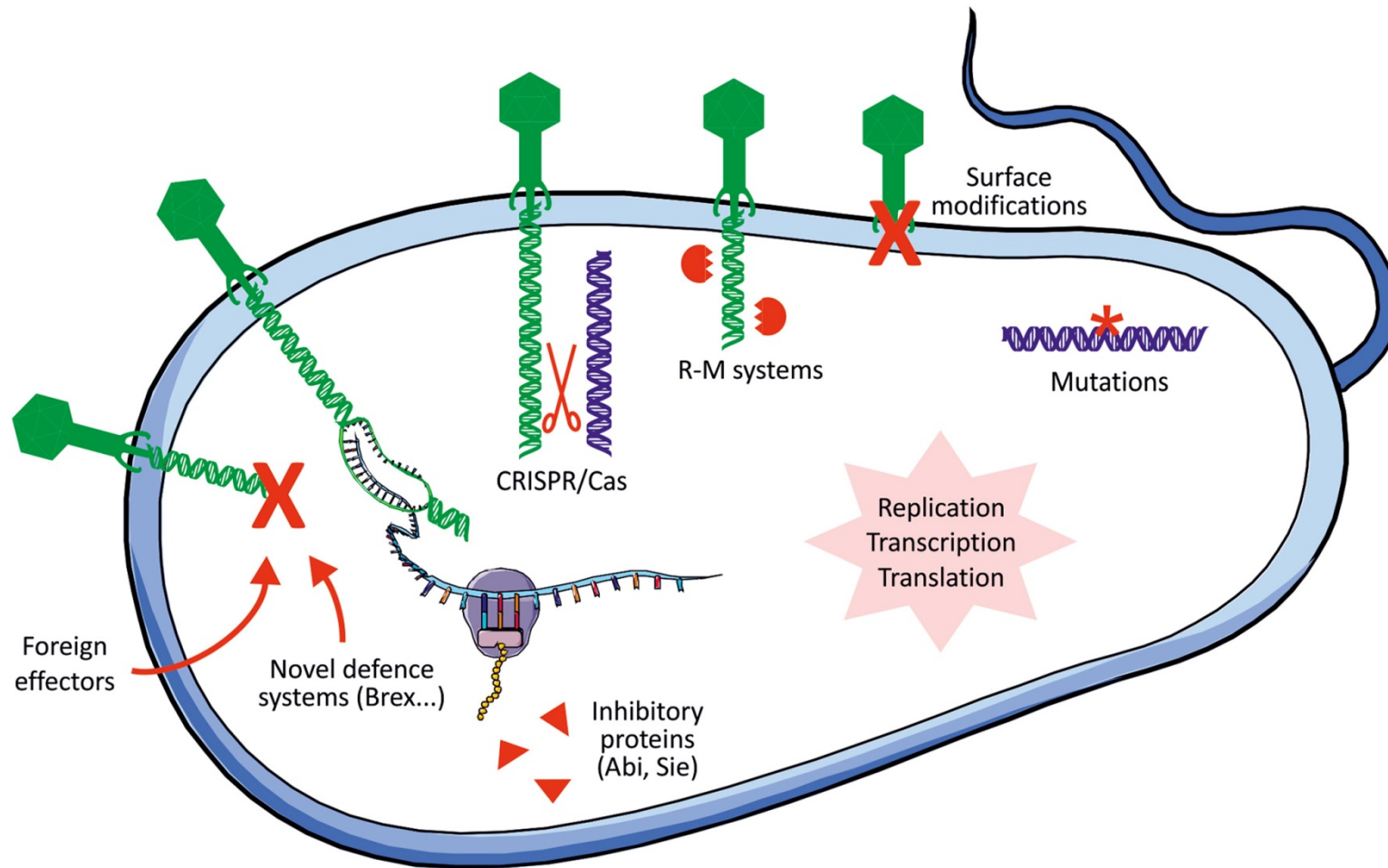
Co-evolução entre microbioma e hospedeiros

BMC Biology. vol. 15,1 127. 27 Dec. 2017



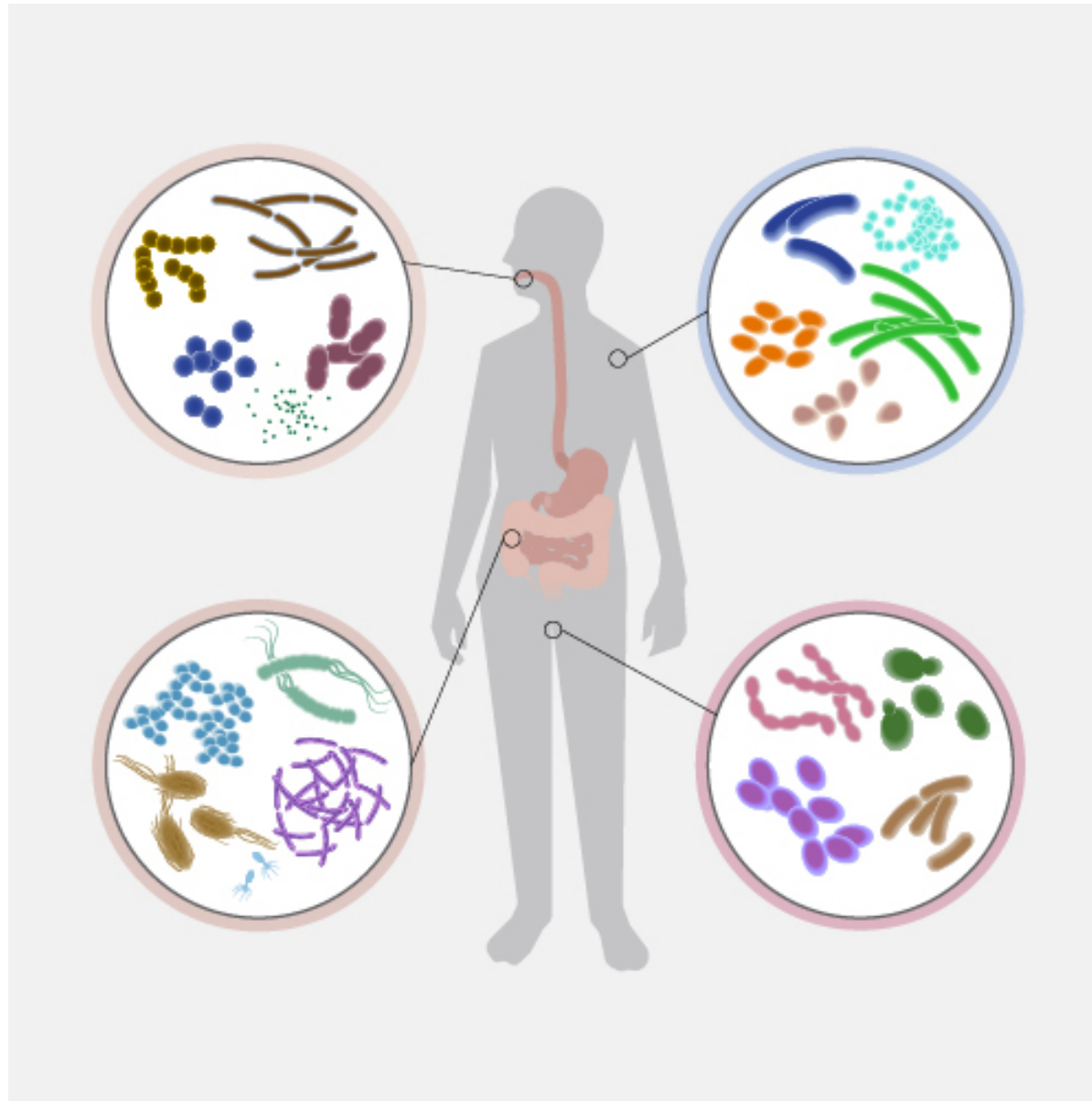
Mesmo entre reinos distintos há similaridades nos efeitos da microbiota







Toxoplasma gondii



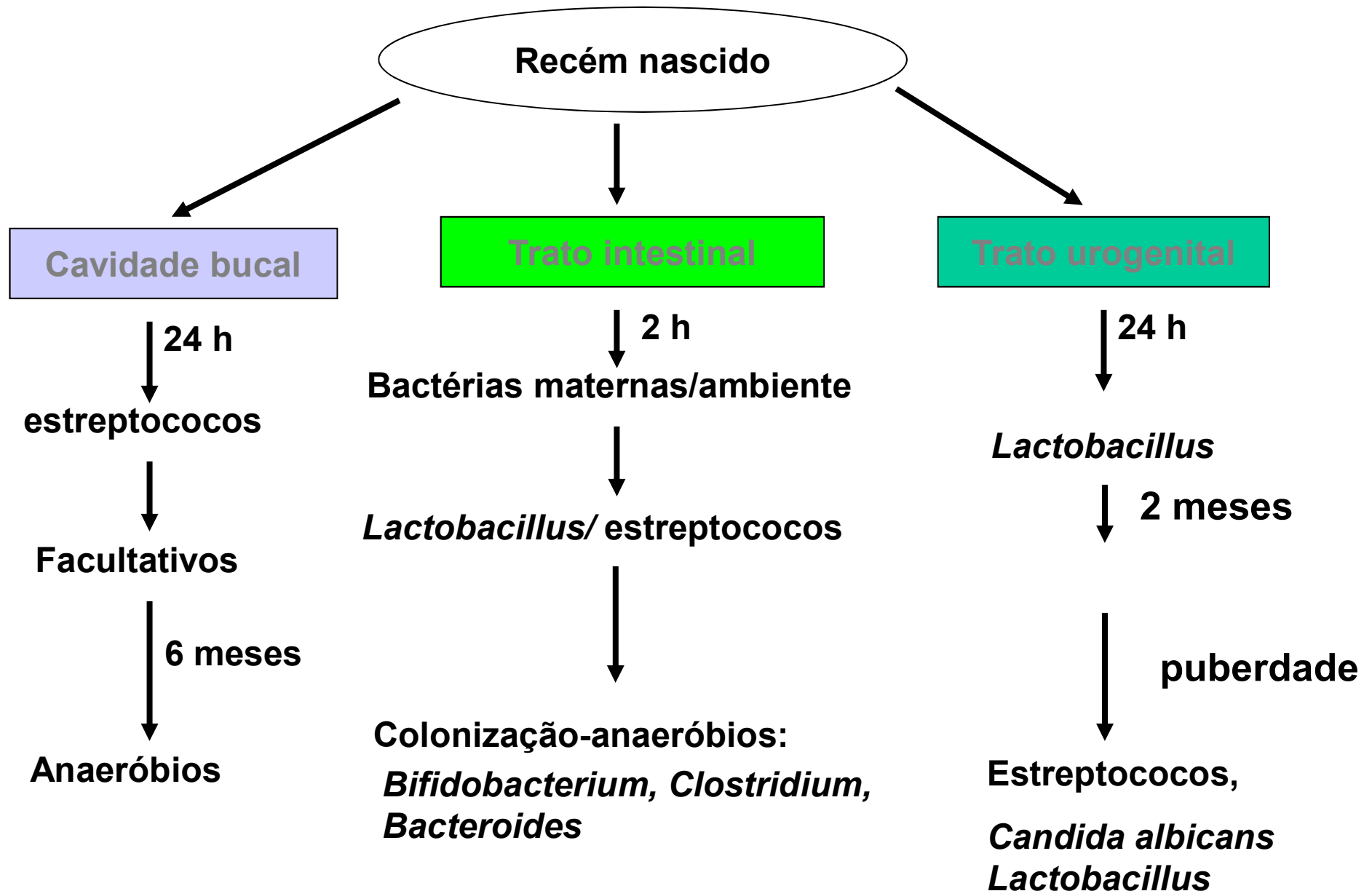
Mais de 10.000 espécies microbianas
Proporção de células Microbiota/Hospedeiro = 3/1 ou 1/1

“Mais do que uma luta de estratégias , de desenvolvimento de armas, capacidade de enganar e se autoprotoger a natureza mostra um padrão contínuo de associação e integração. A integração ao longo da evolução está provada nos genomas e os eventos de simbiose são fundamentais na evolução. Tem se tornado claro nas últimas décadas que o fluxo gênico entre linhagens distantes e a consequente mistura de genomas tem um papel notável na evolução dos eucariotos.”

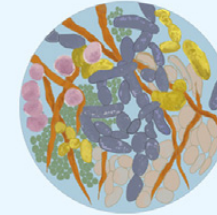
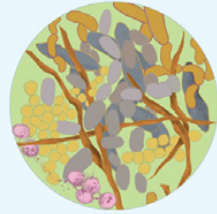
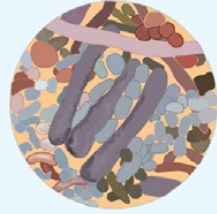
Origem



Origem da microbiota residente



Mother



Vaginally born/Breast feed



Vaginally born/Bottle feed

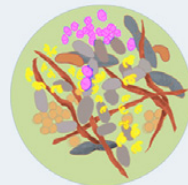


C-section

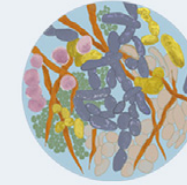
4 days



4 month



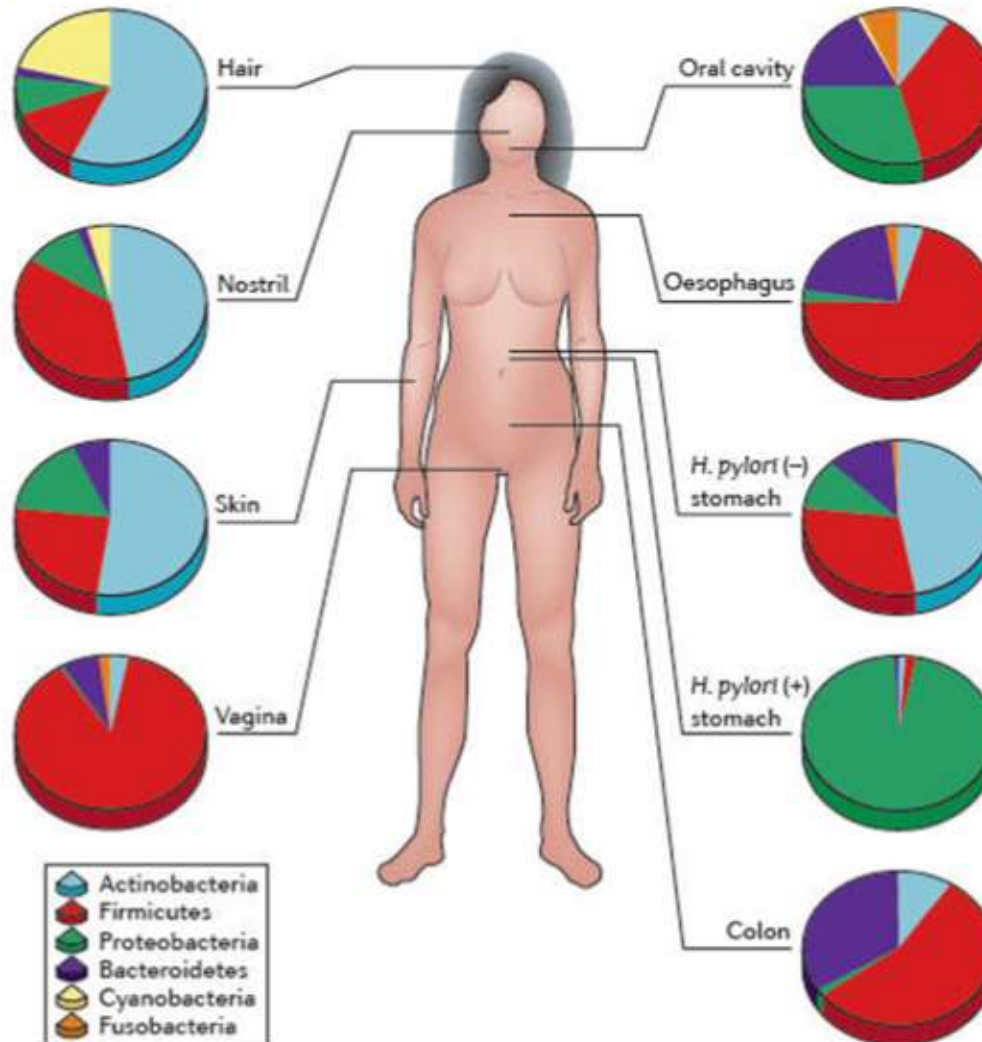
12 month



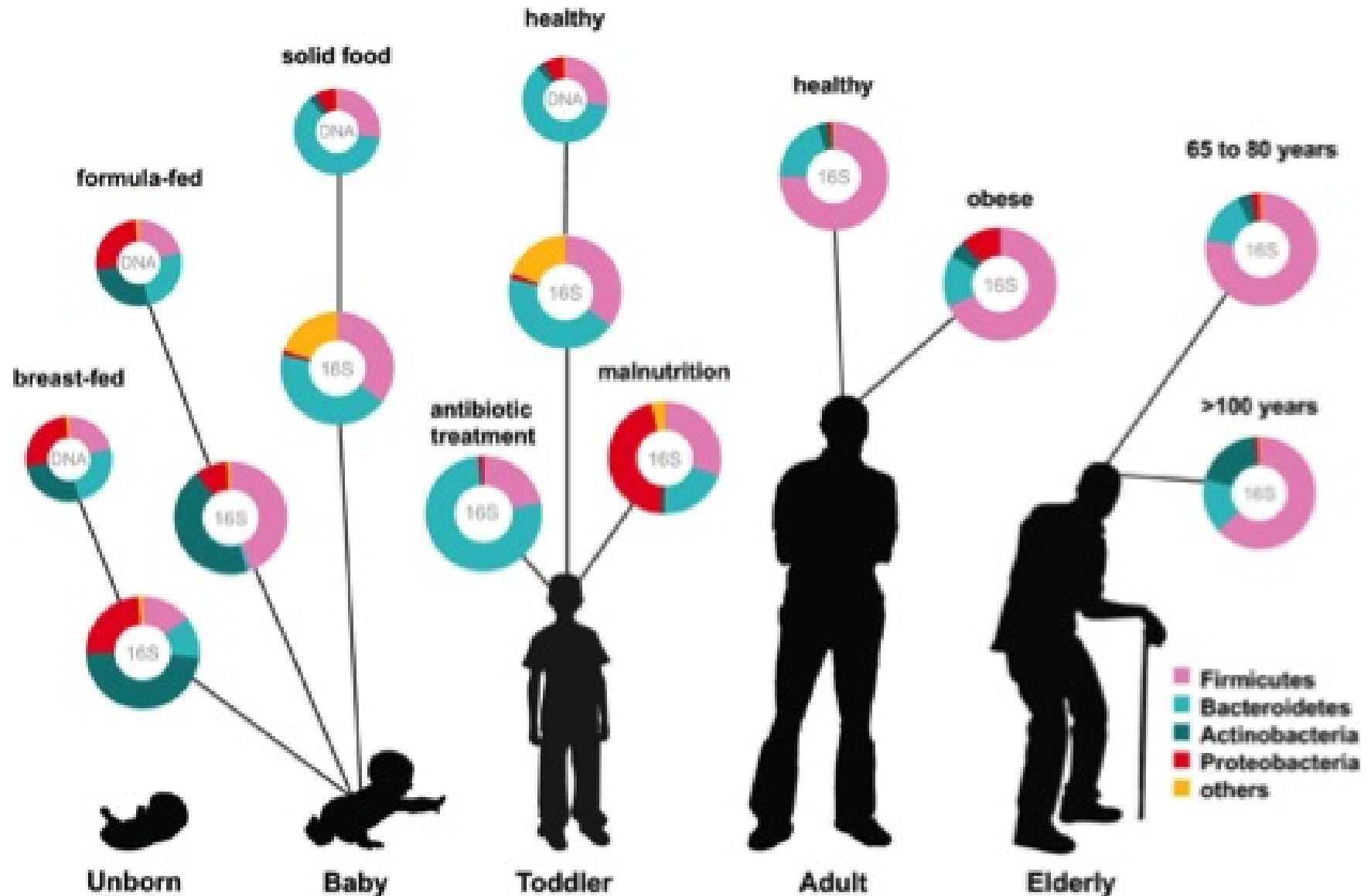
A composição de micro-organismos varia dependendo da região do organismo

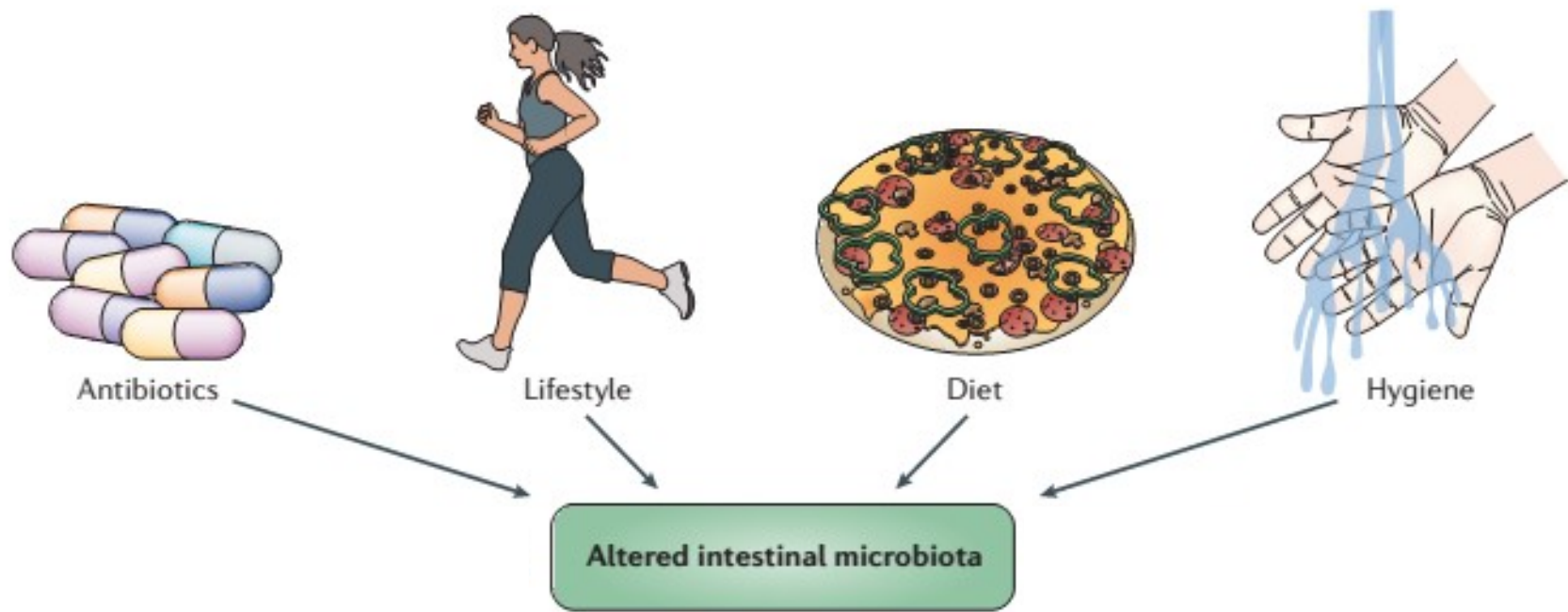
Cho and Blaser

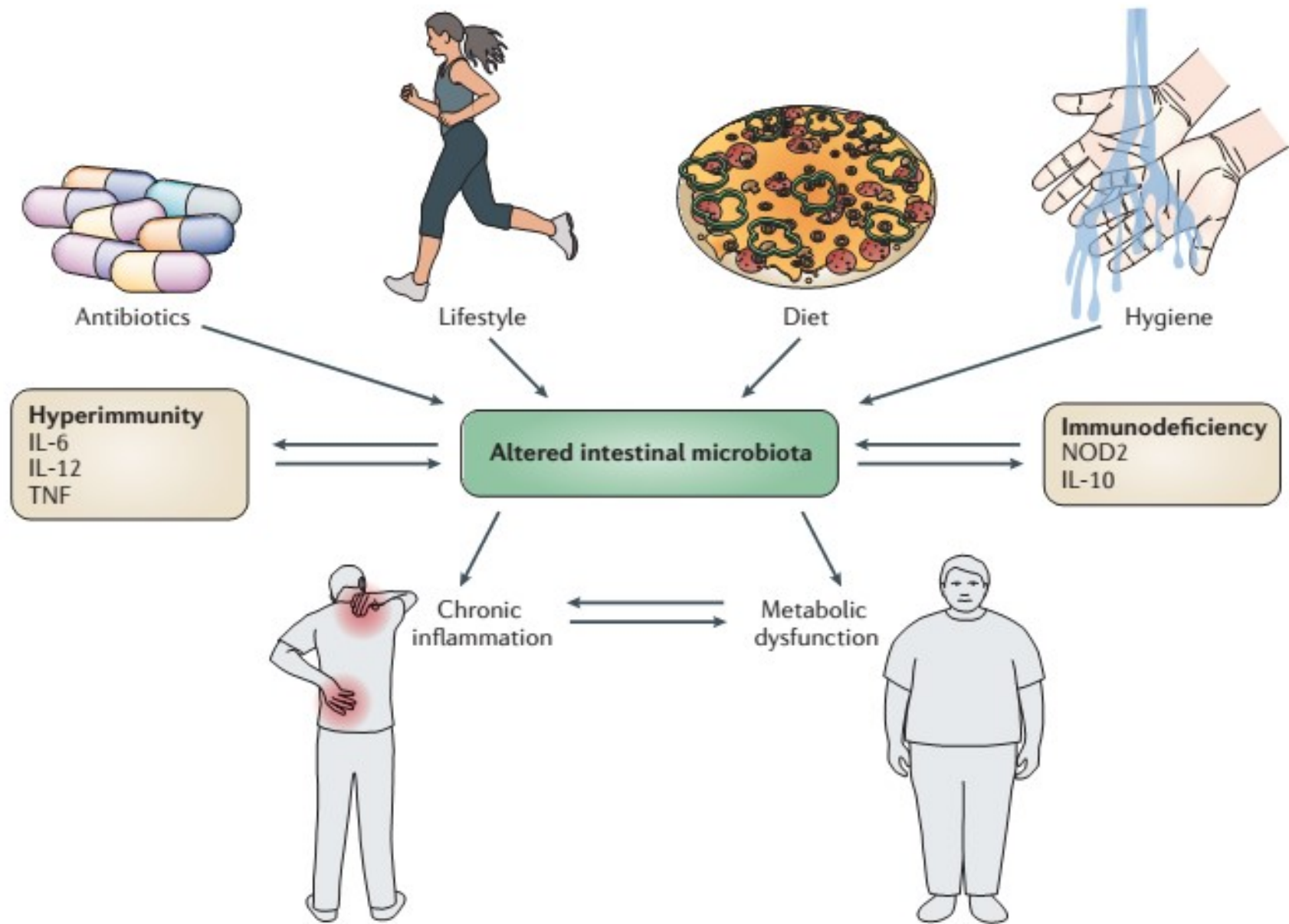
Page 22



Quais fatores que influenciam o estabelecimento da microbiota?



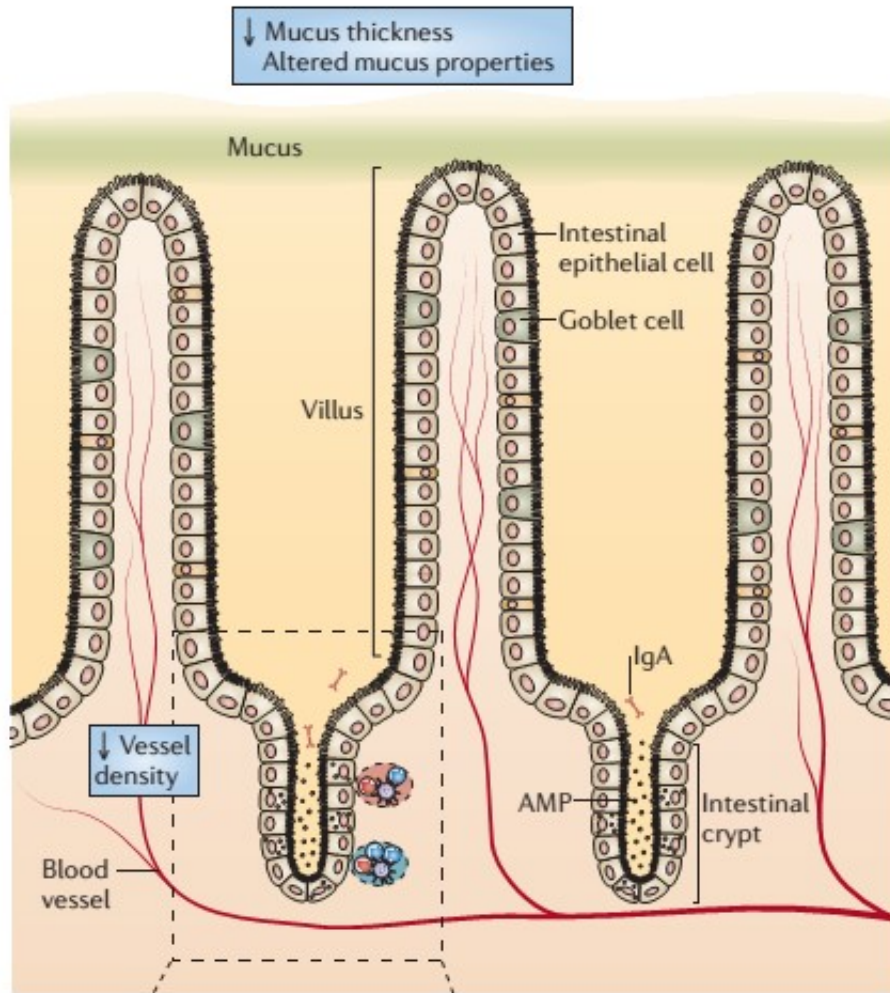




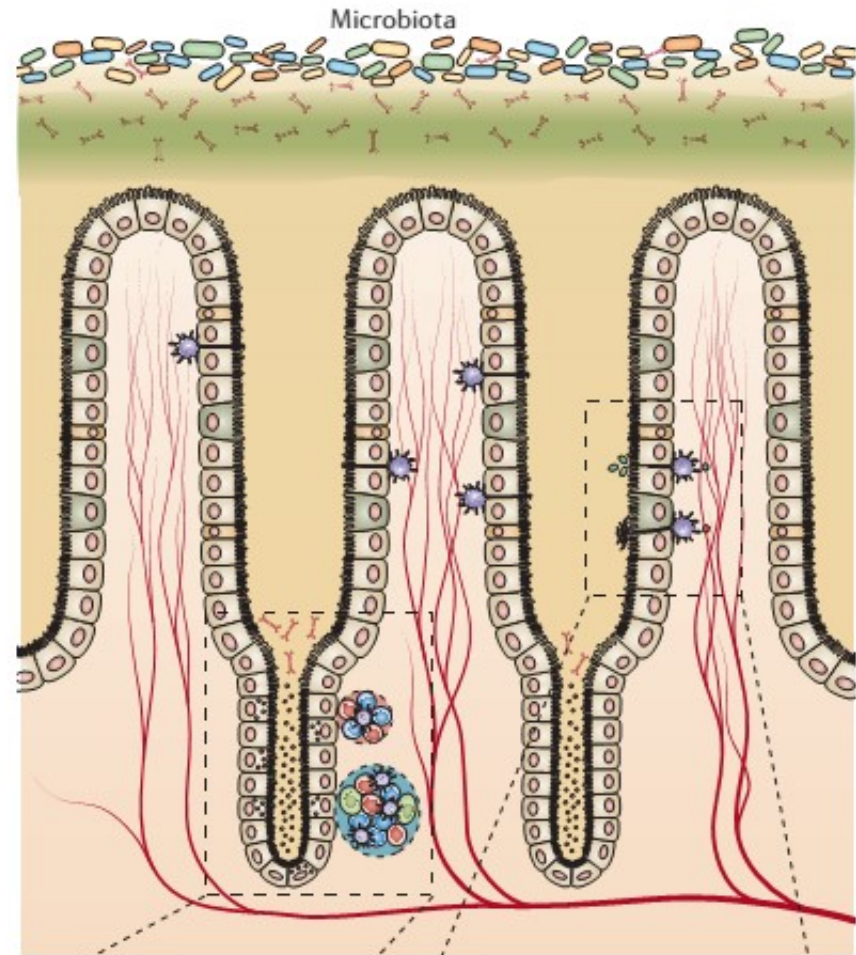
Como estudar os benefícios ou os efeitos da microbiota na saúde e na doença?



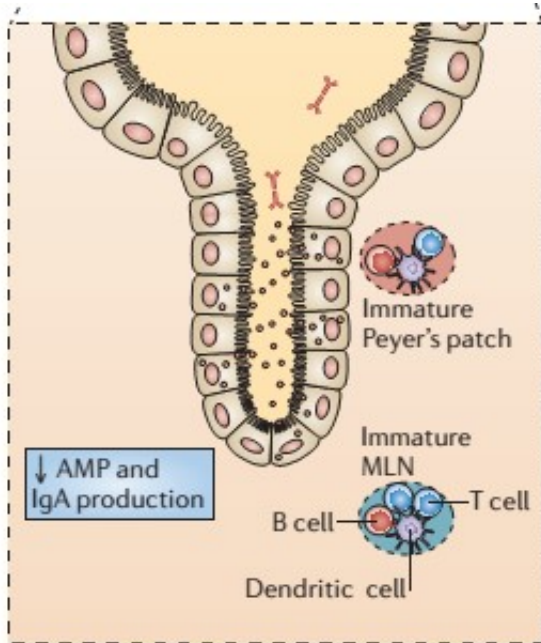
a Germ-free mice



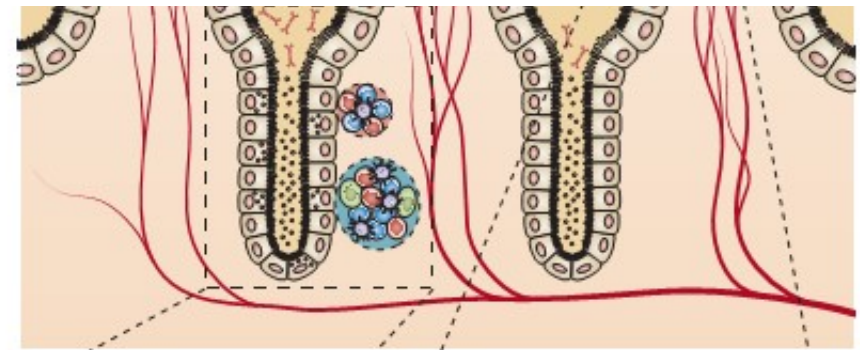
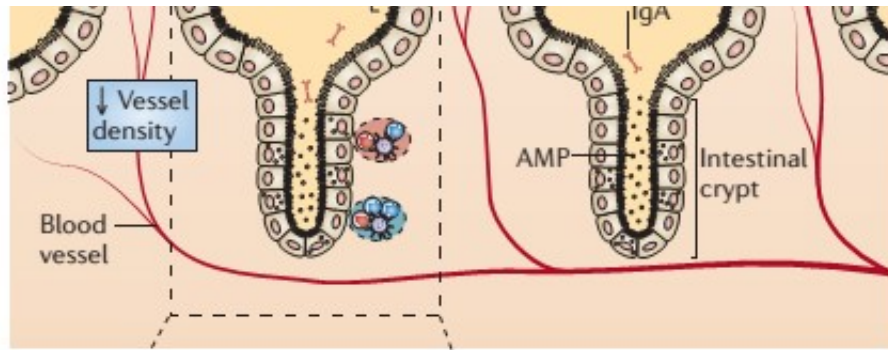
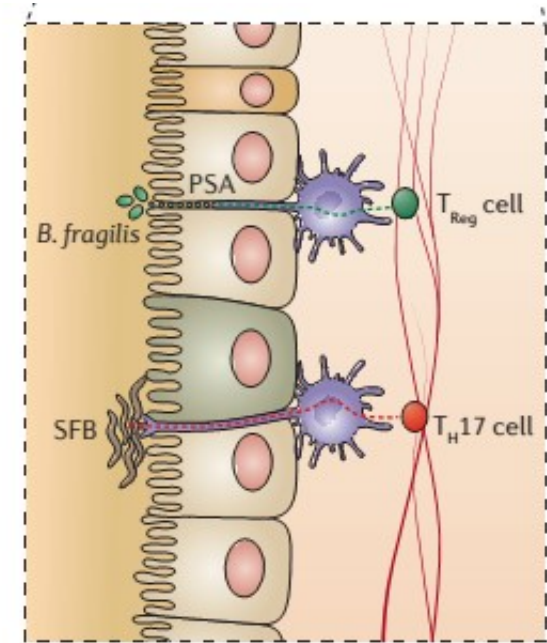
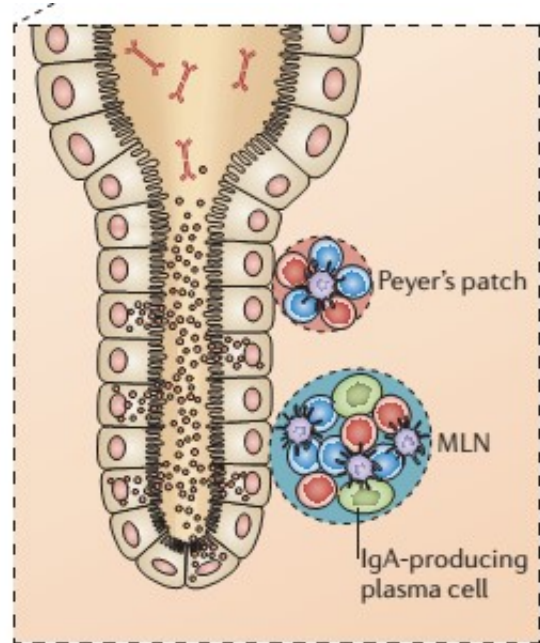
Conventionally raised mice



a Germ-free mice



Conventionally raised mice

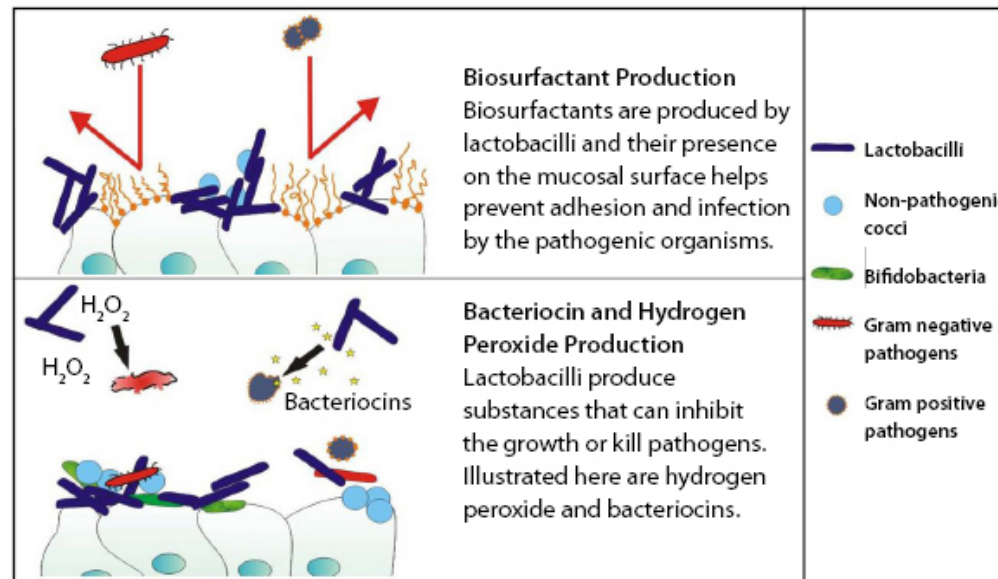


A Microbiota induz a maturação do trato gastrointestinal. Ela promove uma mudança substancial na maturação do trato intestinal através de alterações na morfologia do intestino que incluem a arquitetura das vilosidades, profundidade das criptas, proliferação de stem cells, densidade de vasos sanguíneos, propriedades da camada de muco e da maturação de tecidos linfáticos associados às mucosas intestinal. Em camundongos germ-free as vilosidades do intestino se apresentam mais alongadas e finas com uma complexidade vascular menor que a presente em camundongos crescidos normalmente. Nos camundongos germ-free há poucos folículos linfóides formando as placas de Peyer que são fundamentais na vigilância imune contra patógenos no lumen do intestino. Também apresentam linfonodos imaturos, baixos níveis de IgA, e peptídeos antimicrobianos (AMPs). Em camundongos normais, o polisacarídeo A (PSA) de *Bacteroides fragilis* é conhecido por ter um efeito em células T regulatórias anti-inflamatórias; enquanto filamentos de bactéria segmentadas (SFB) induzem células T pró-inflamatórias, situação que é perdida no camundongo germ-free.

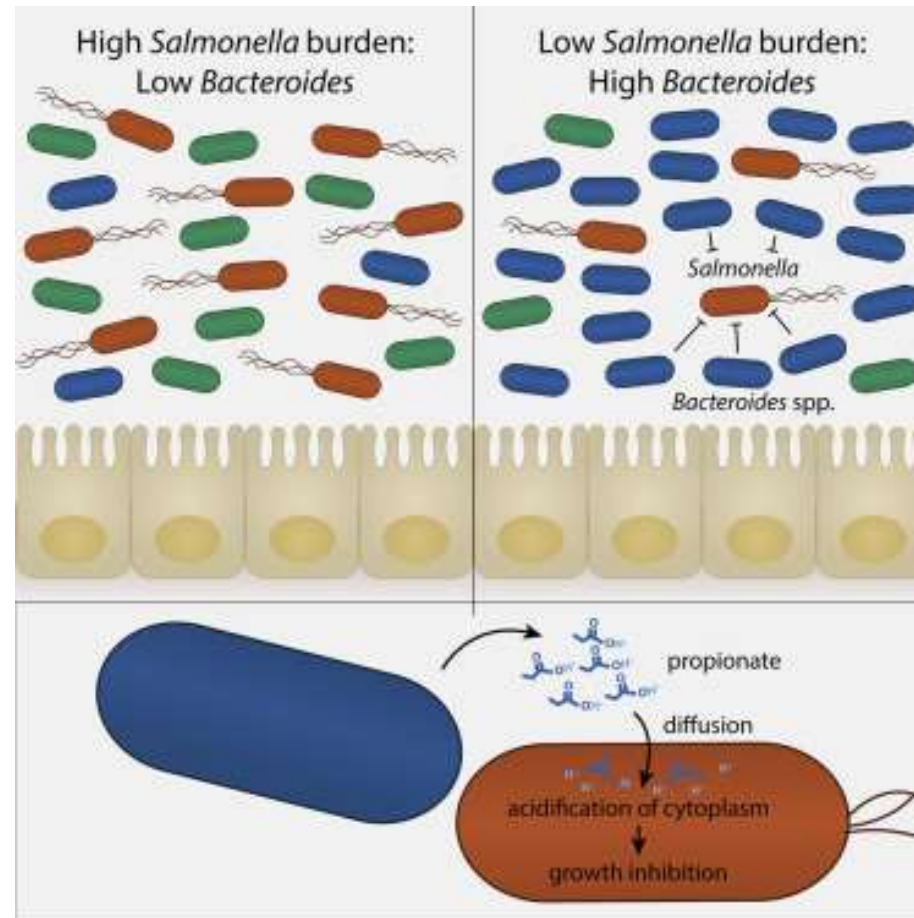
Efeitos da microbiota normal contra patógenos

1- Evita colonização

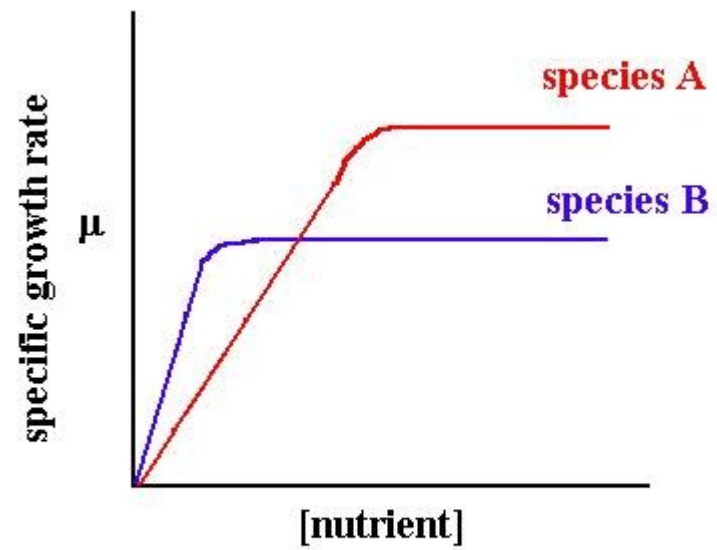
1.1 Competição por receptores celulares



1.2 Alteração do microambiente (pH, O₂)



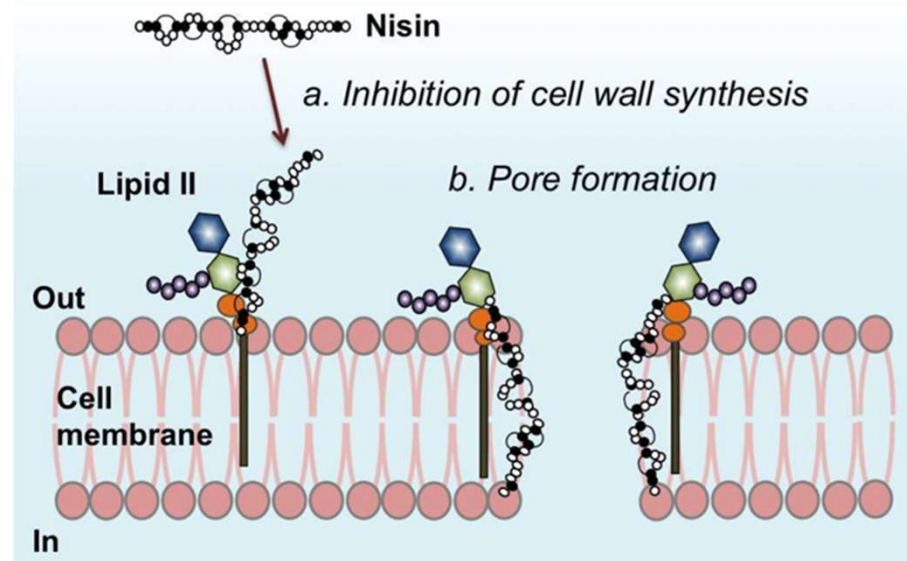
1.3 Competição por Nutrientes



Efeitos da microbiota normal contra patógenos

2- Antagonismo direto

Produção Antimicrobianos, Bacteriocinas, (AMPs)



Nisin: AMP produzido por *Lactobacillus lactis*

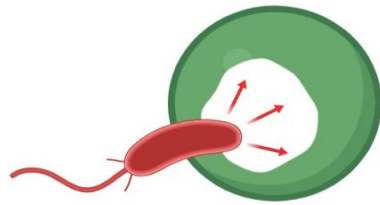
Examples of quorum sensing regulated antibiotic production

Group of organisms	Signal type	Examples:		
		Organism	Antimicrobial(s)	References
Proteobacteria	Acyl-HSLs	<i>Pseudomonas choloraphis</i> 30-84	phenazines	98, 99
		<i>Erwinia cartovora</i>	carbapenems	100
		<i>P. aeruginosa</i>	Pyocyanin, hydrogen cyanide, rhamnolipid	101-103
		<i>Burkholderia thailandensis</i>	unidentified	104
Actinomycetes	Butyrolactones, butanolides, furans	<i>Streptomyces griseus</i>	streptomycin	105
		<i>S. coelicolor</i>	methylenomycin	106
		<i>Kitasatospora setae</i>	bafilomycin	107
Firmicutes	peptides	<i>Streptococcus thermophilus</i>	antimicrobial peptides	108
		<i>Lactococcus lactis</i>	nisin*	109
		<i>Bacillus subtilis</i>	subtilin*	110

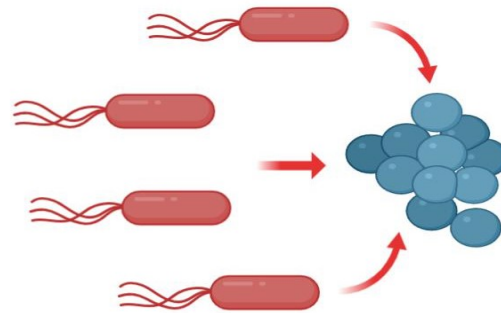
Antagonismo por Predação

c

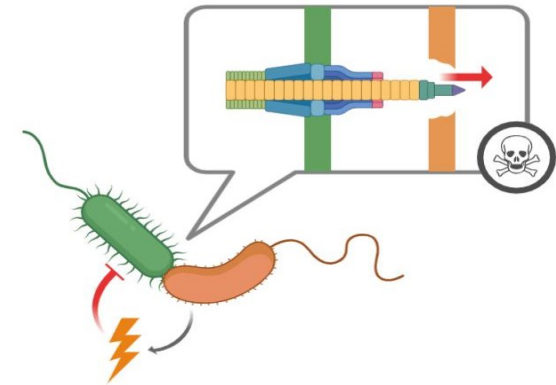
Predation



Solitary hunting



Group hunting



Interference

Efeitos da microbiota normal contra patógenos

3- Desenvolvimento - maturação do Sistema Imune

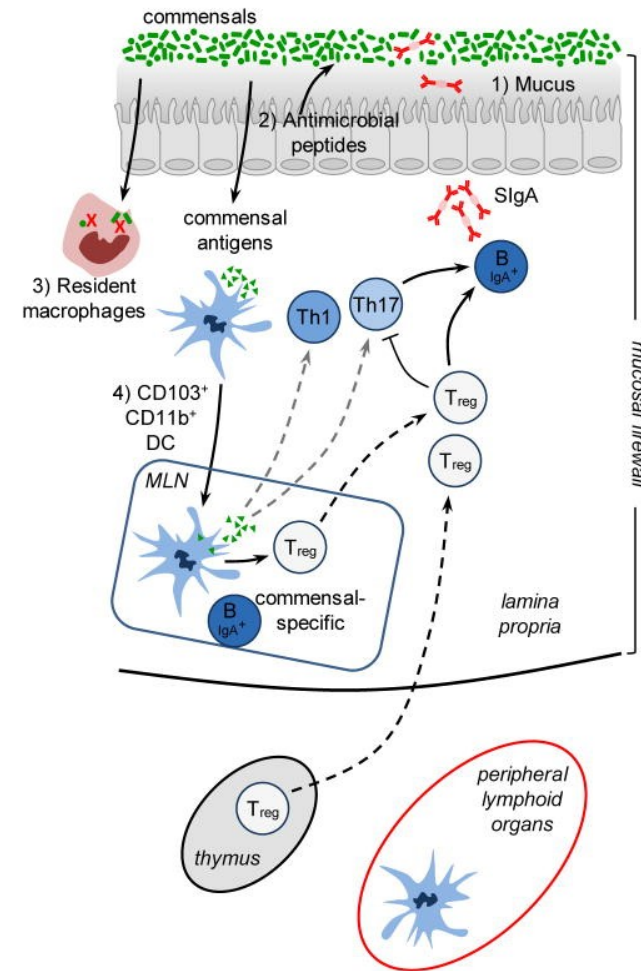
Estimula o desenvolvimento de tecidos

Ceco

Tecidos linfáticos intestinais

Estimula produção de anticorpos naturais

Antígenos bacterianos presentes na microbiota normal estimulam a produção de baixas doses de IgG e IgA, protegendo contra infecções



Outros efeitos da microbiota normal

Sinergismo bacteriano

Um organismo ajuda o outro a sobreviver

Alimentação cruzada (vitaminas)

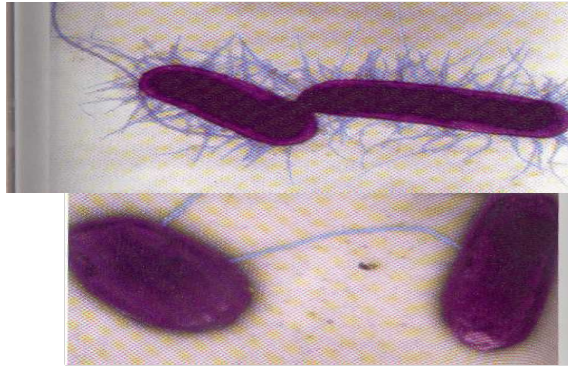
Infecções protegidas por *Staphylococcus*

- ✓ Produção de substâncias úteis ao homem (p. ex. vitamina K)
- ✓ Auxiliam absorção de nutrientes

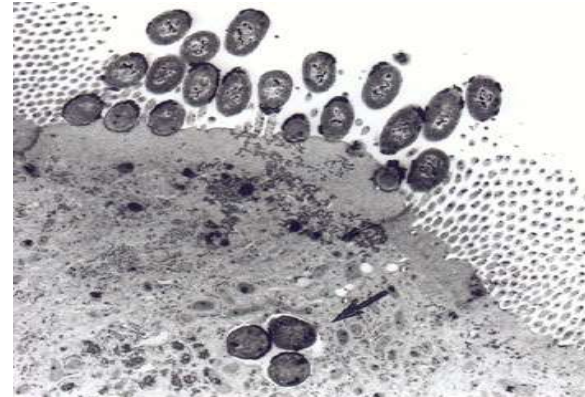
Colonização

Estruturas bacterianas que ajudam a colonização e infecção

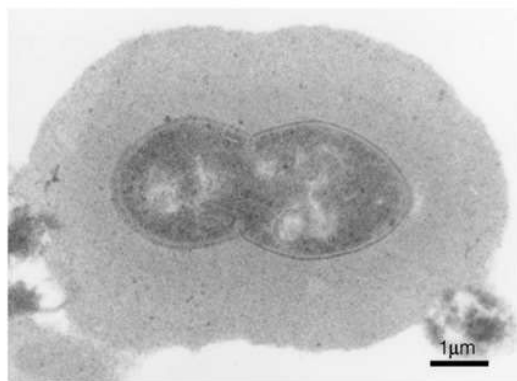
Fimbria do tipo F ou pili sexual



Adesinas



Cápsula



Biofilmes



Fatores na colonização

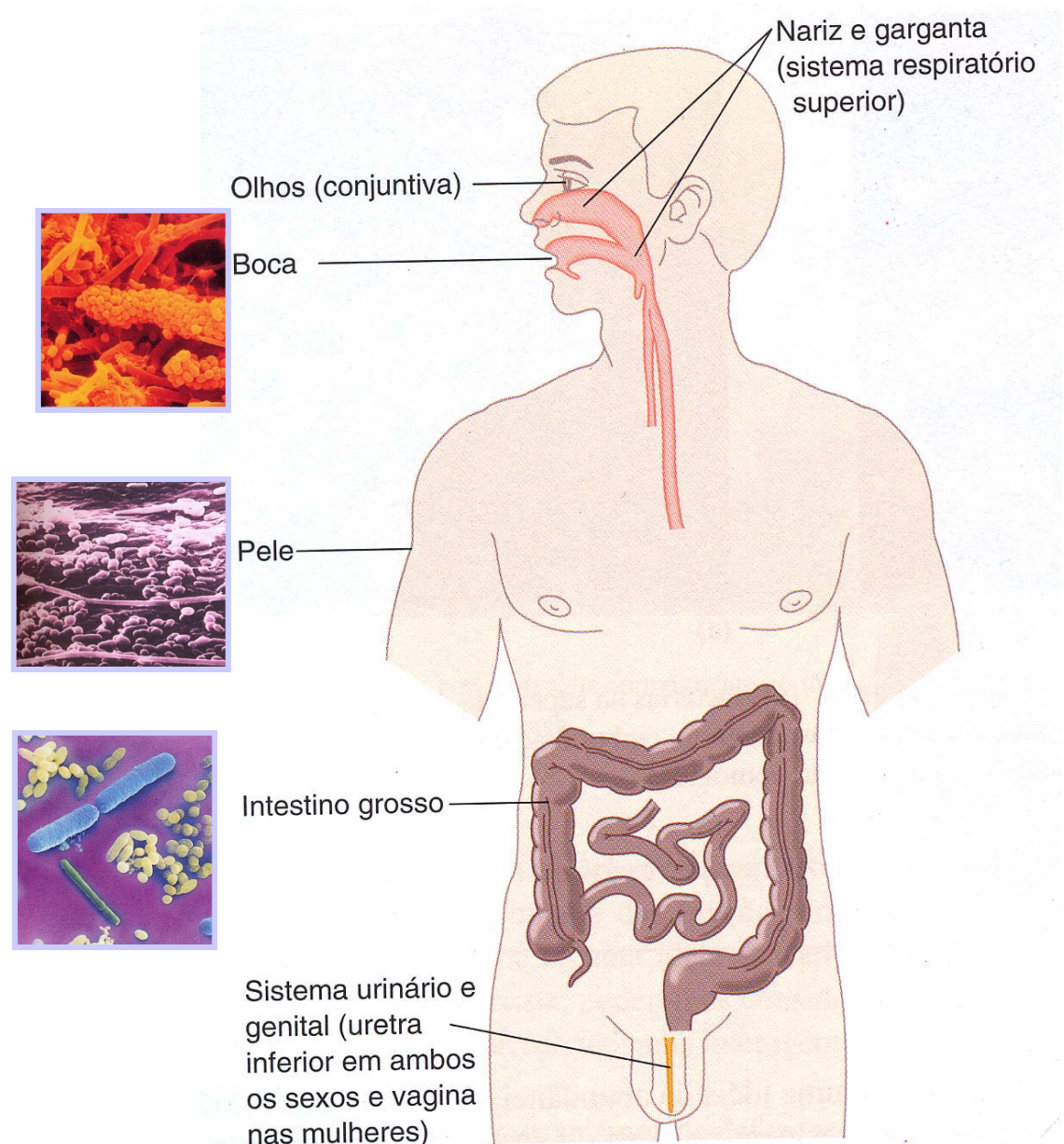
Propriedades anticolonizadoras do hospedeiro	Exemplos de como as bactérias conseguem superá-las
Correntes de fluidos	Aderem às células epiteliais e mucosas
Fagócitos	Evitam ser capturados (cápsula) Matam os fagócitos (toxina de estreptococos lesa membrana de neutrófilos)
Privação de nutrientes essenciais	Obtêm nutrientes das células hospedeiras (estafilococos hemolíticos utilizam hemoglobina como fonte de ferro)

Sítios que albergam microorganismos residentes

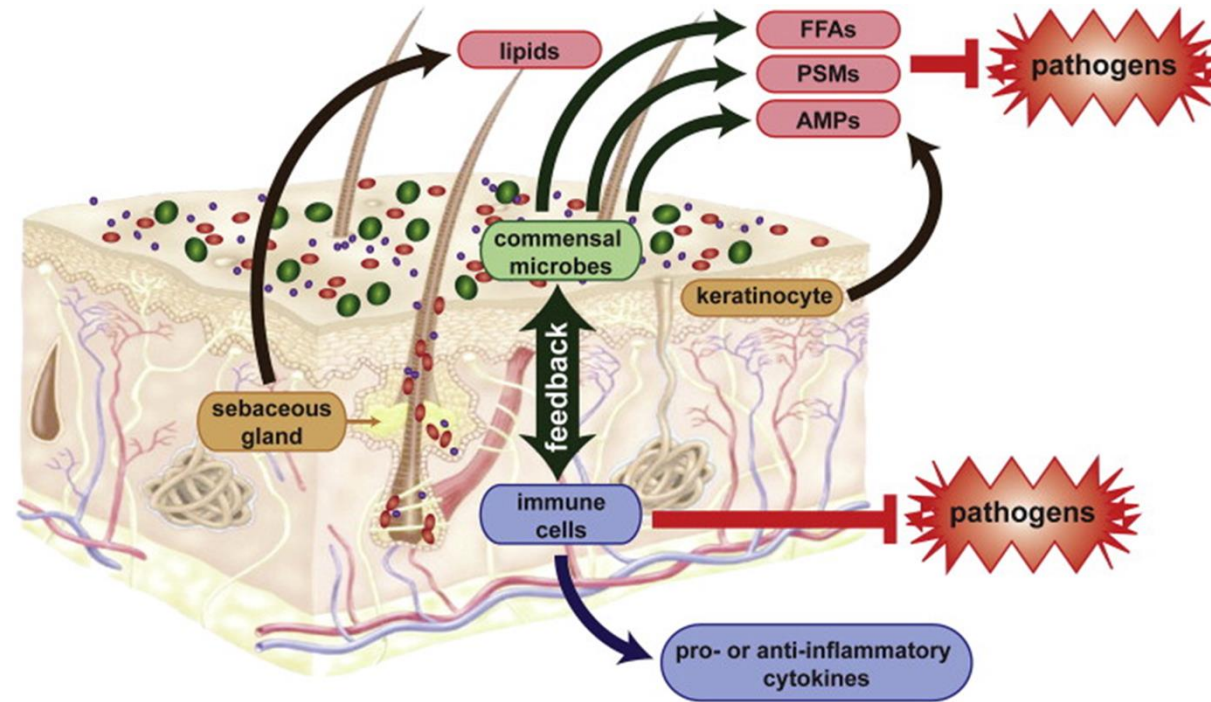
- ✓ **Pele**
- ✓ **Cavidade oral**
- ✓ **Trato respiratório**
- ✓ **Trato gastrointestinal**
- ✓ **Trato genitourinário**

Sítios estéreis

- ✓ **Órgãos**
- ✓ **Sangue**
- ✓ **Tecidos internos**
- ✓ **Sistema linfático**



Pele

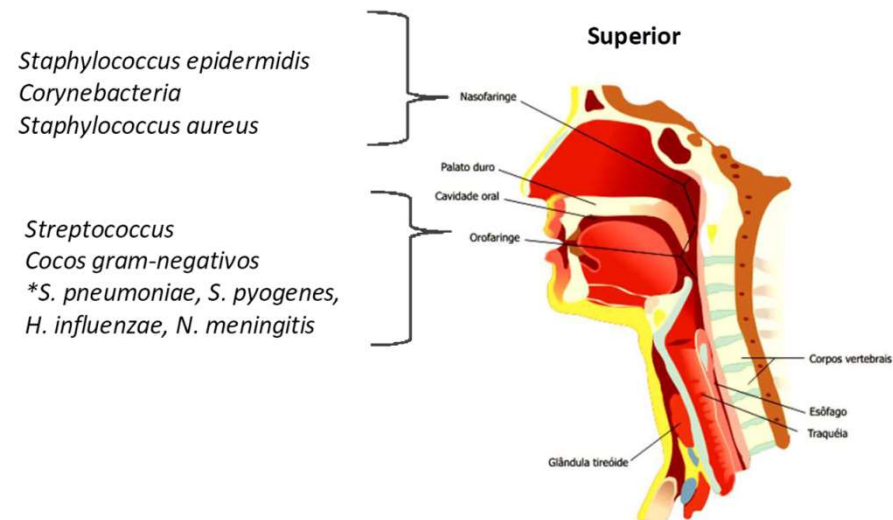


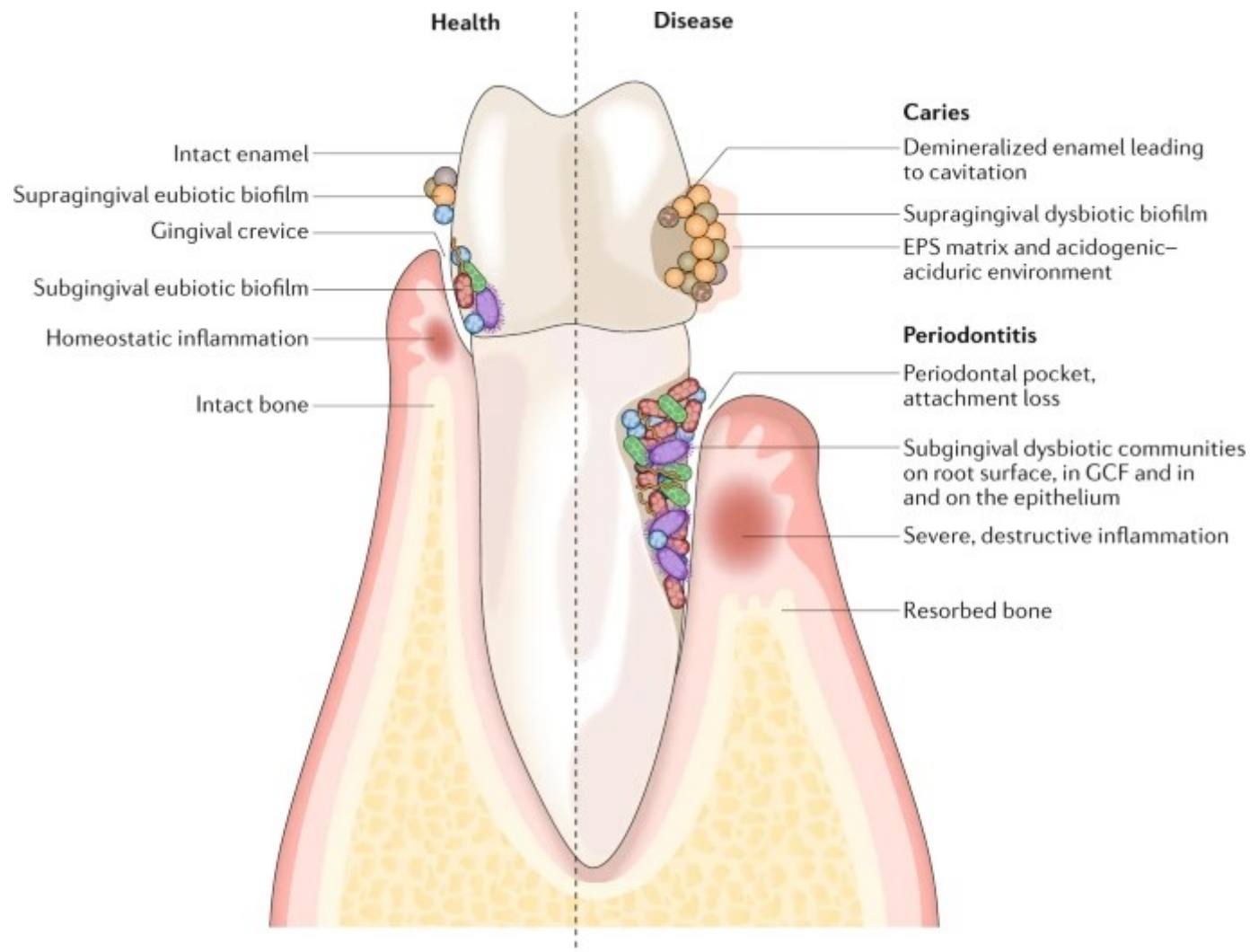
• = viruses	FFAs = free fatty acids
• = bacteria	PSMs = pheno-soluble modulins
• = fungi	AMPs = antimicrobial peptides

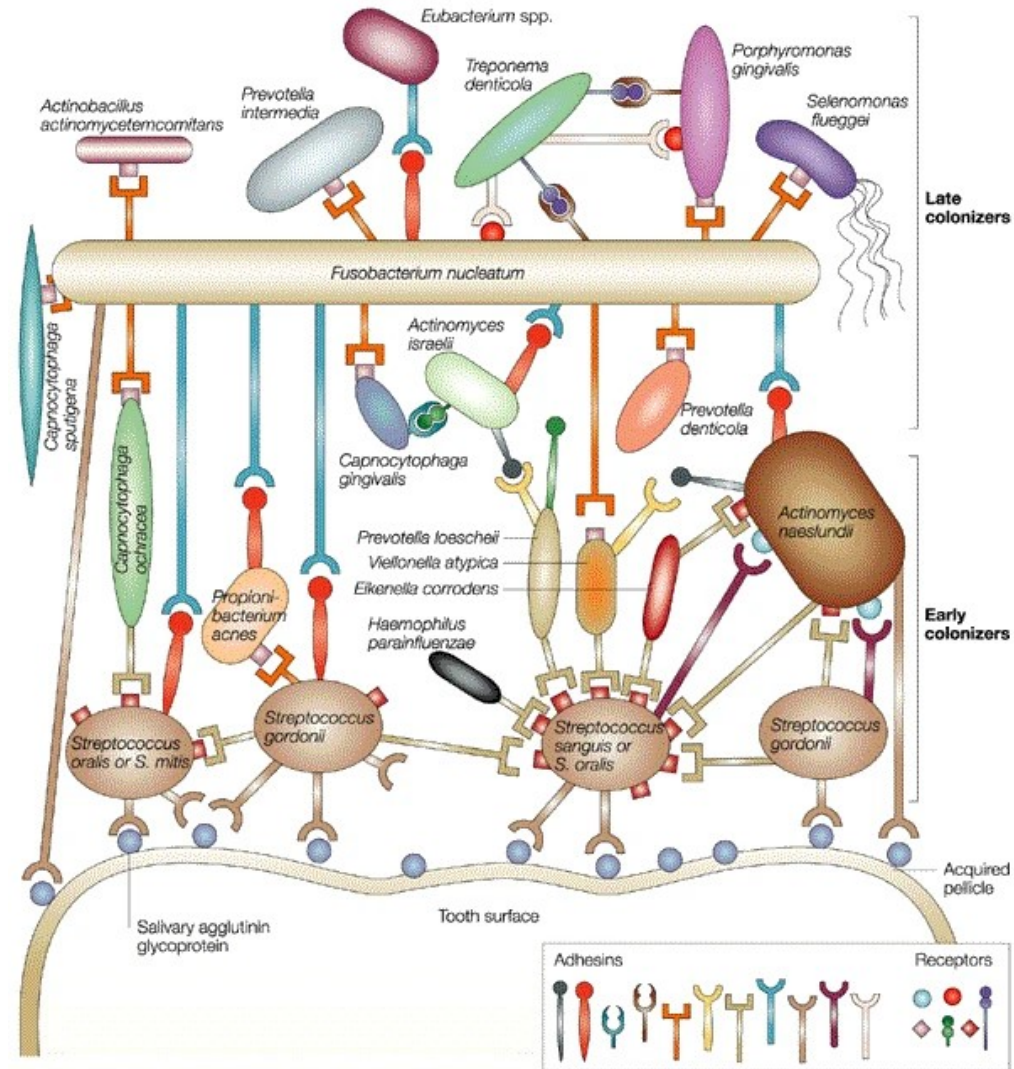
Boca e trato respiratório superior

- ❖ Ambiente úmido
- ❖ Alta concentração de matéria orgânica pH neutro

Microbiota do trato respiratório



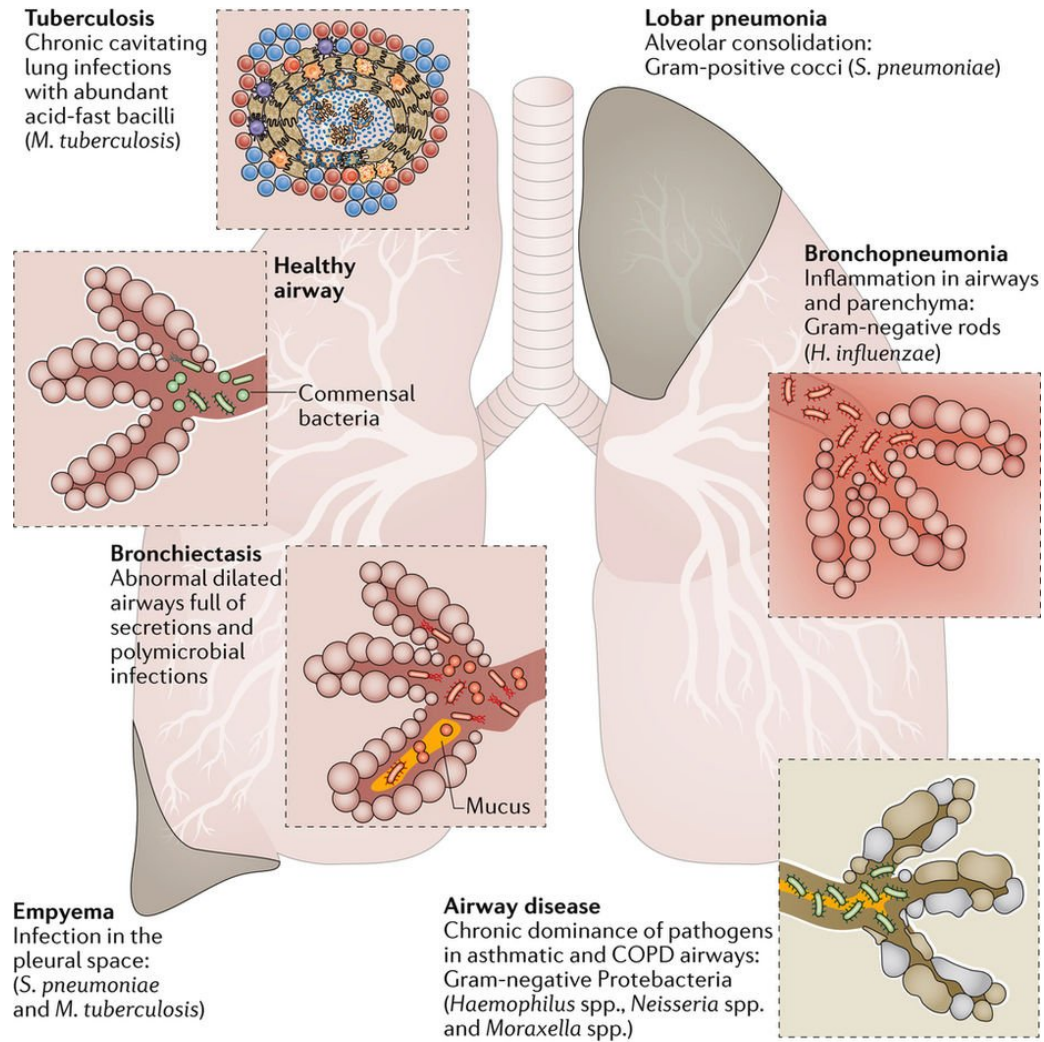




Nature Reviews | Microbiology

Nature Reviews Microbiology volume 2, pages552–568 (2004)

Trato respiratório





ANTI-ASTHMA

Children who pick up bacteria such as *Lactobacillus johnsonii* from dust or the family dog have lower rates of asthma and lung allergies.

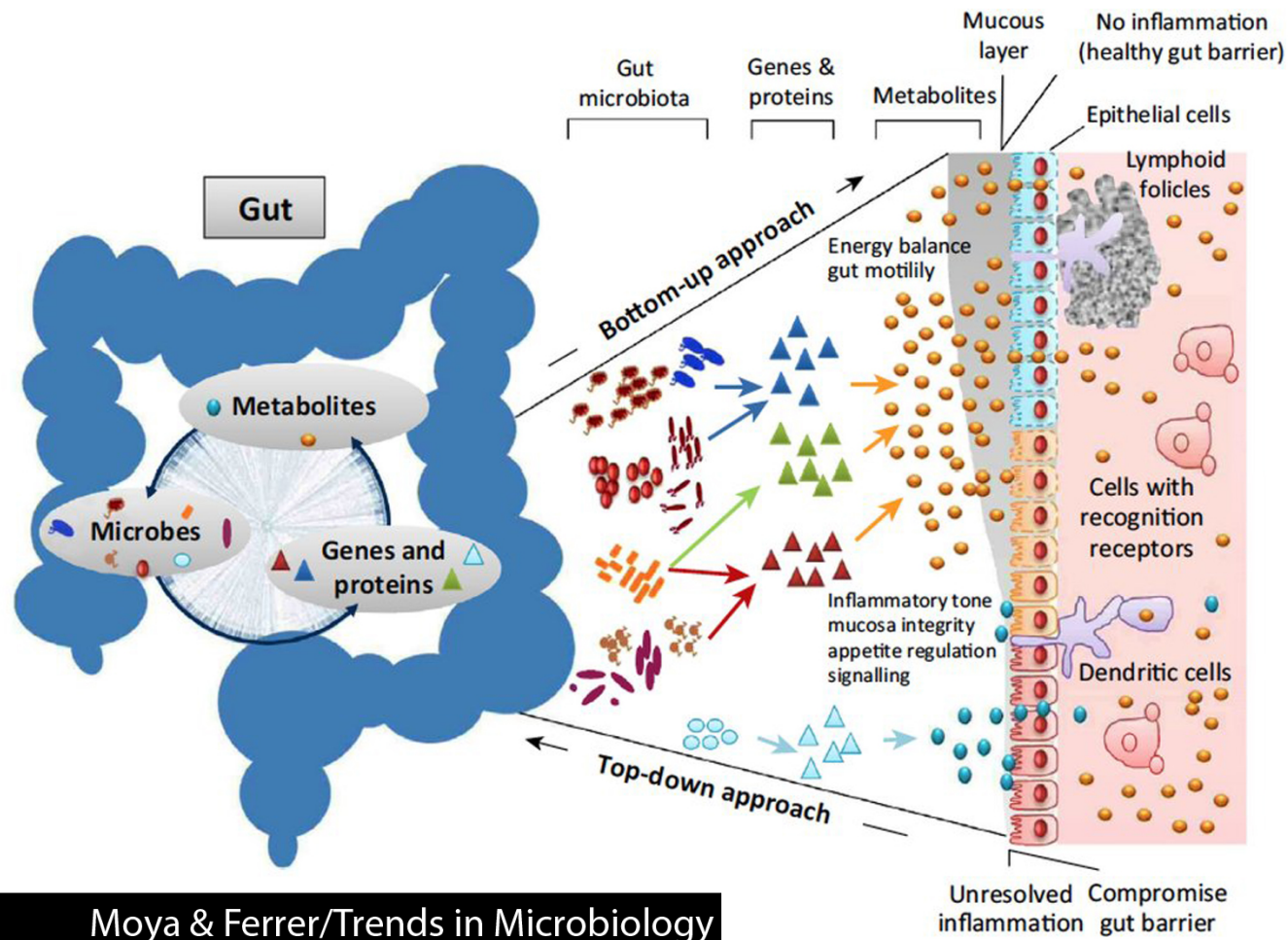
ALLERGY DEFENSE

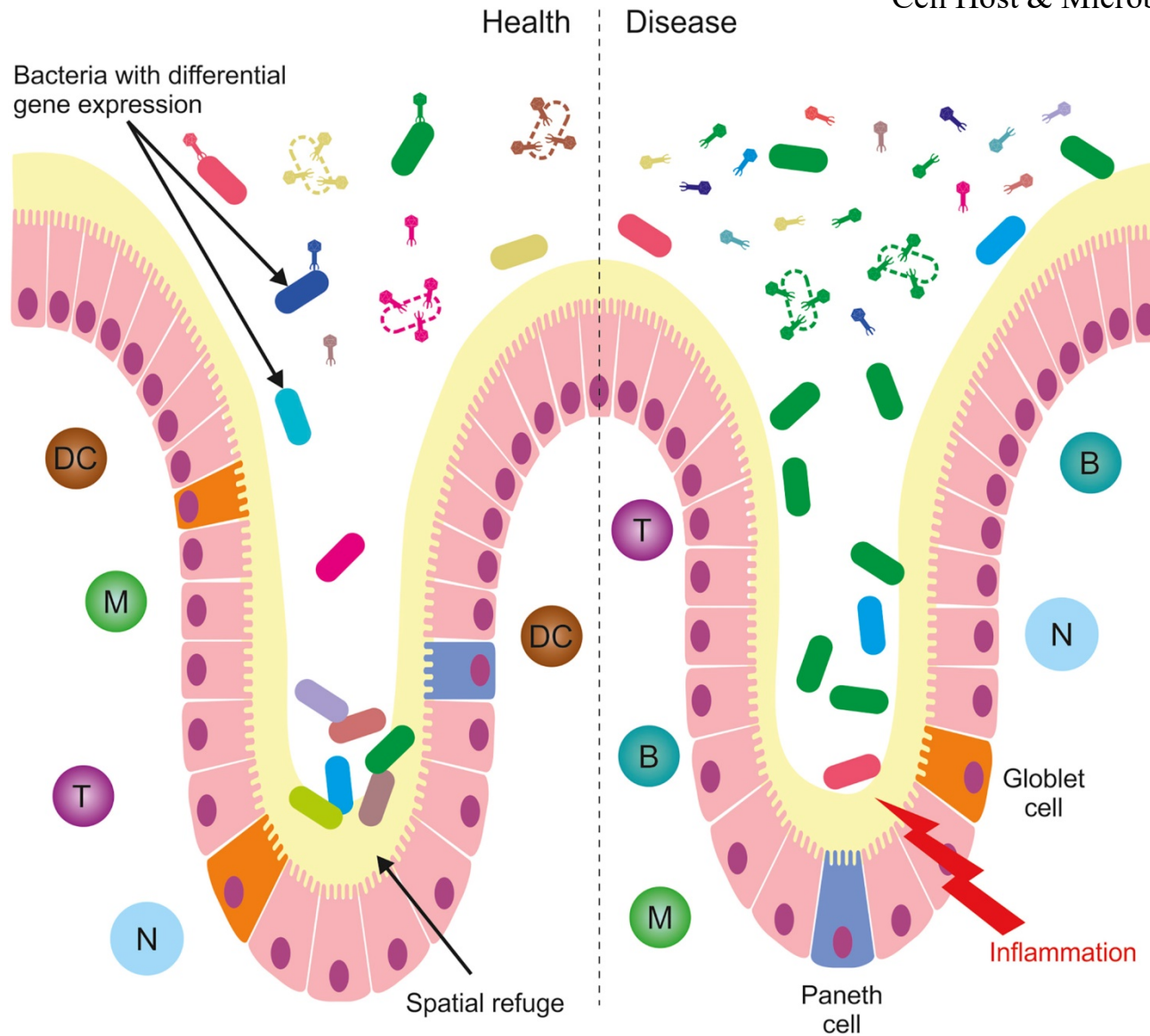
Mice with peanut allergies become less

Trato Gastro-Intestinal

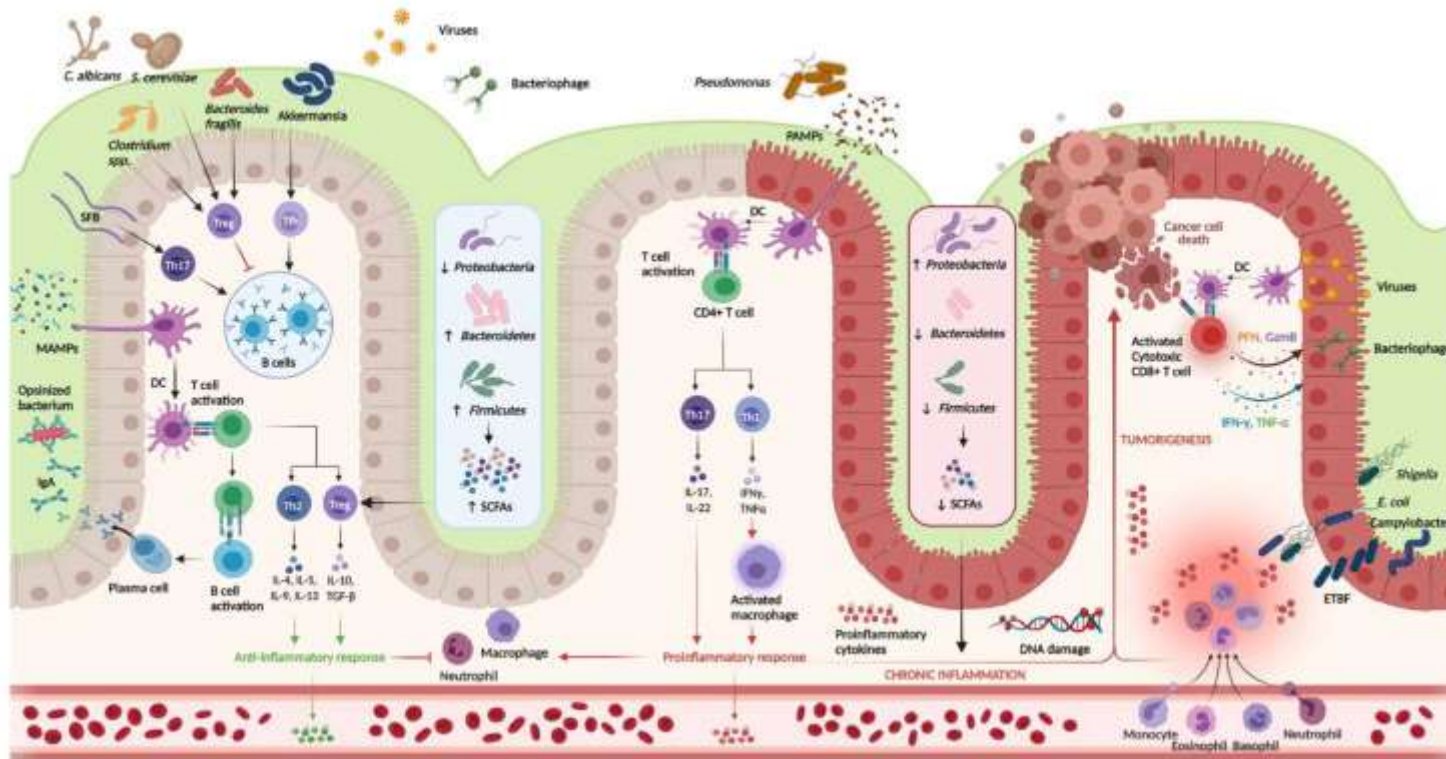
Alta concentração de nutrientes

Ambiente anaeróbico





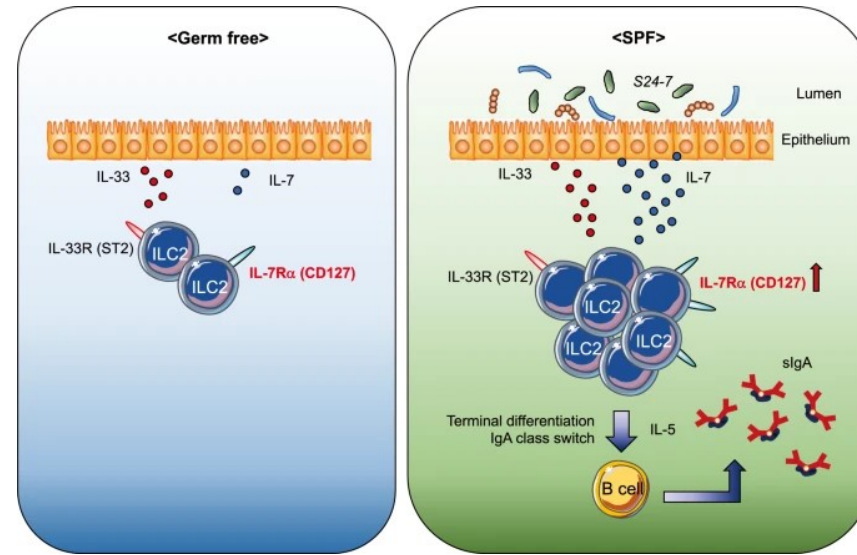
A doença de Crohn é caracterizada por uma mudança na correlação da diversidade entre fagos e bactérias



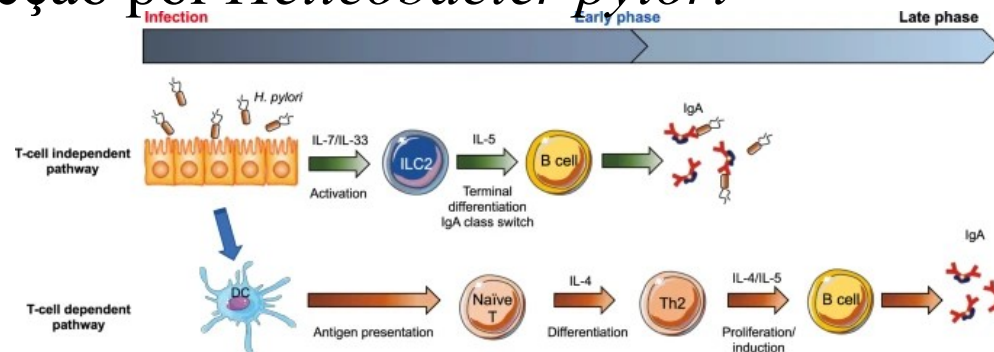
COLITIS CURE

Colitis is a painful condition caused by immune system over-reactions in the colon. Research has shown bacteria such as *Bacteroides fragilis* can reduce painful inflammation.

Estômago

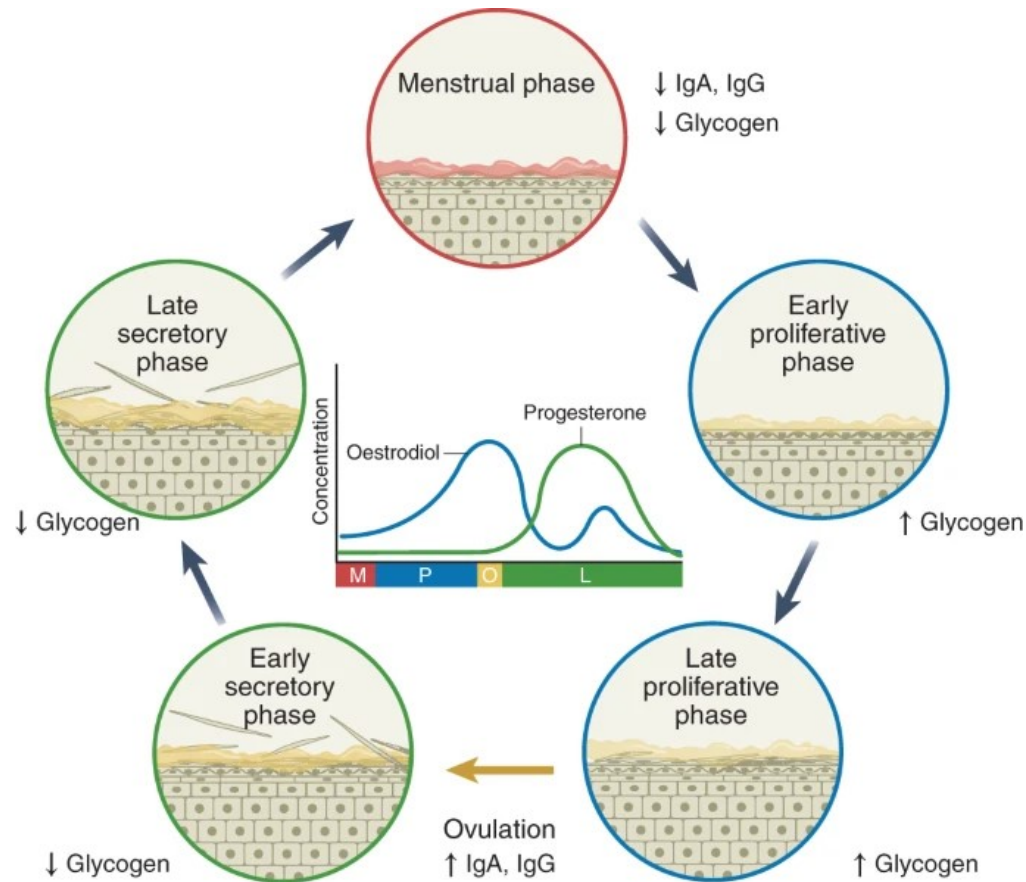


Infecção por *Helicobacter pylori*



Trato genitourinário

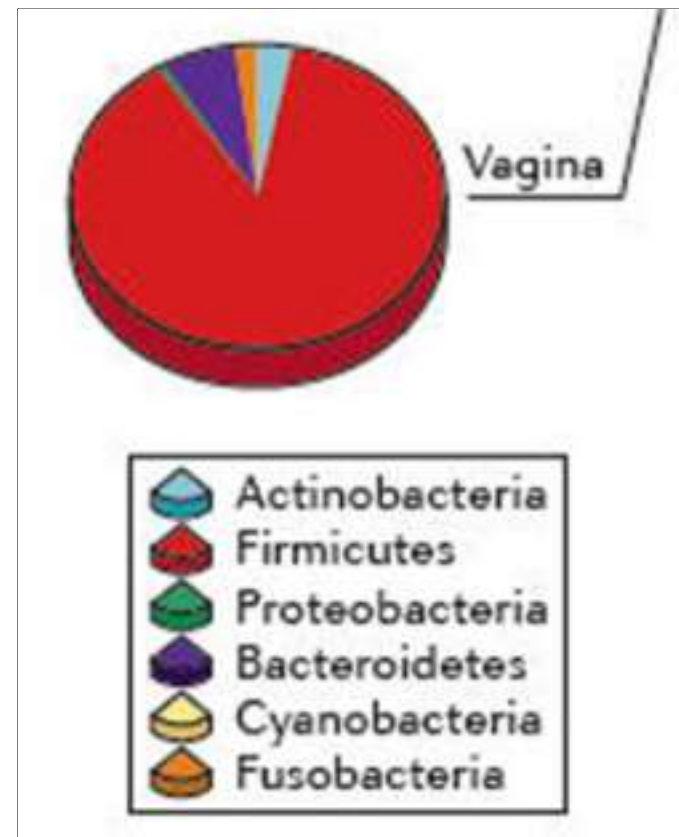
Controle: pH ácido (4,4 a 4,6) no trato genital feminino, mantido por ác. lático de *Lactobacillus*; lisozima no muco cervical



Trato urogenital

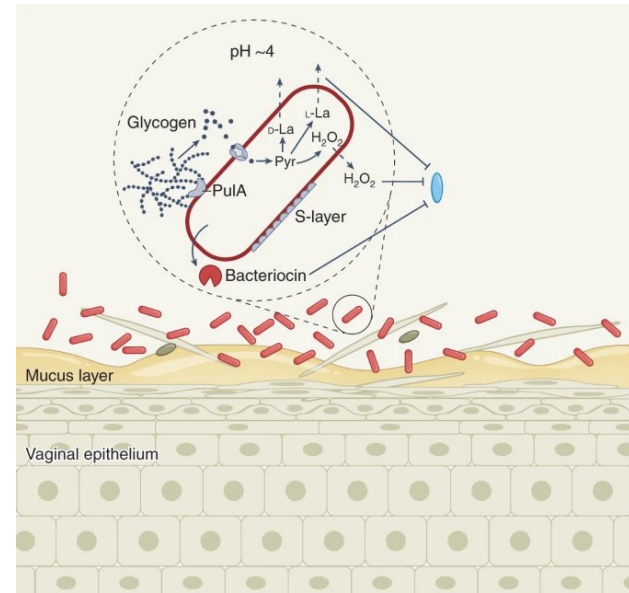
- **Vagina**

- Mulher *antes da puberdade*
 - Vagina alcalina
 - Estafilococos, estreptococos, difteroides e *E. coli*
- Mulher **adulta**: ácida com alta quantidade de glicogênio
 - *Lactobacillus acidophilus* (bacilos de Doderleins), leveduras, estreptococos e *E. coli*
- Mulher na **menopausa**
 - Produção de glicogênio é diminuída
 - Aumento do pH e microbiota semelhante à de antes da puberdade

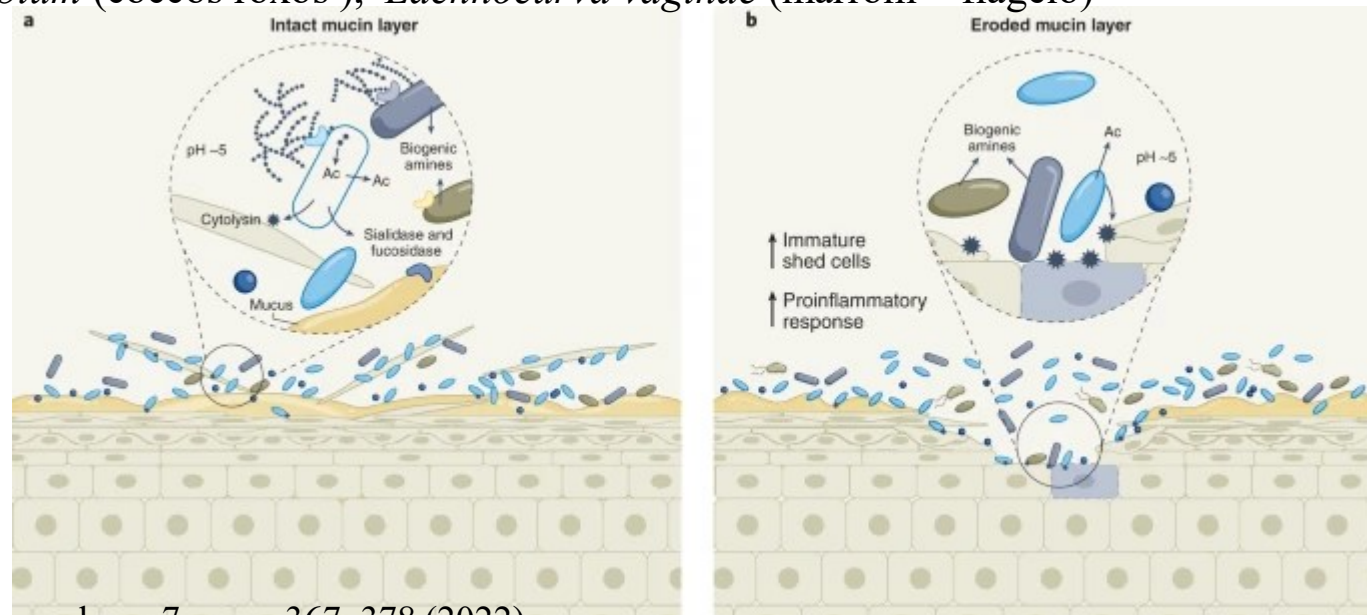


Trato genitourinário

Domínio de *Lactobacillus*



Conjunto de *Gardnerella* (bastonetes azuis), *Prevotella* (bastonetes verdes), *Atopobium* (coccus roxos), *Lachnocurva vaginae* (marrom – flagelo)



Desequilíbrio da microbiota= Disbiose

Trauma → Queimaduras

Baixa imunidade → Corticóides, HIV

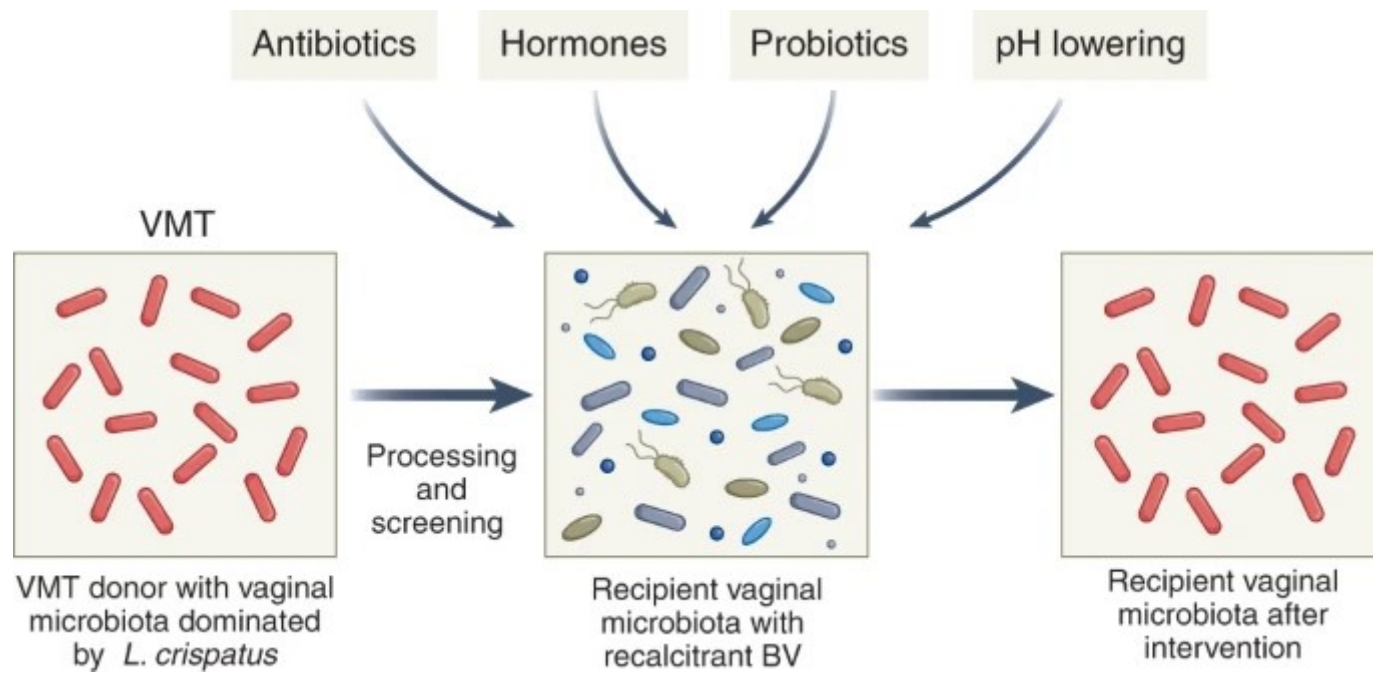
Próteses e cateteres → Biofilmes

Redução da microbiota local → Antibióticos –
Antiácidos

Contaminação → infecções urinárias por bactérias do
intestino

Controle – Tratamento da Disbiose

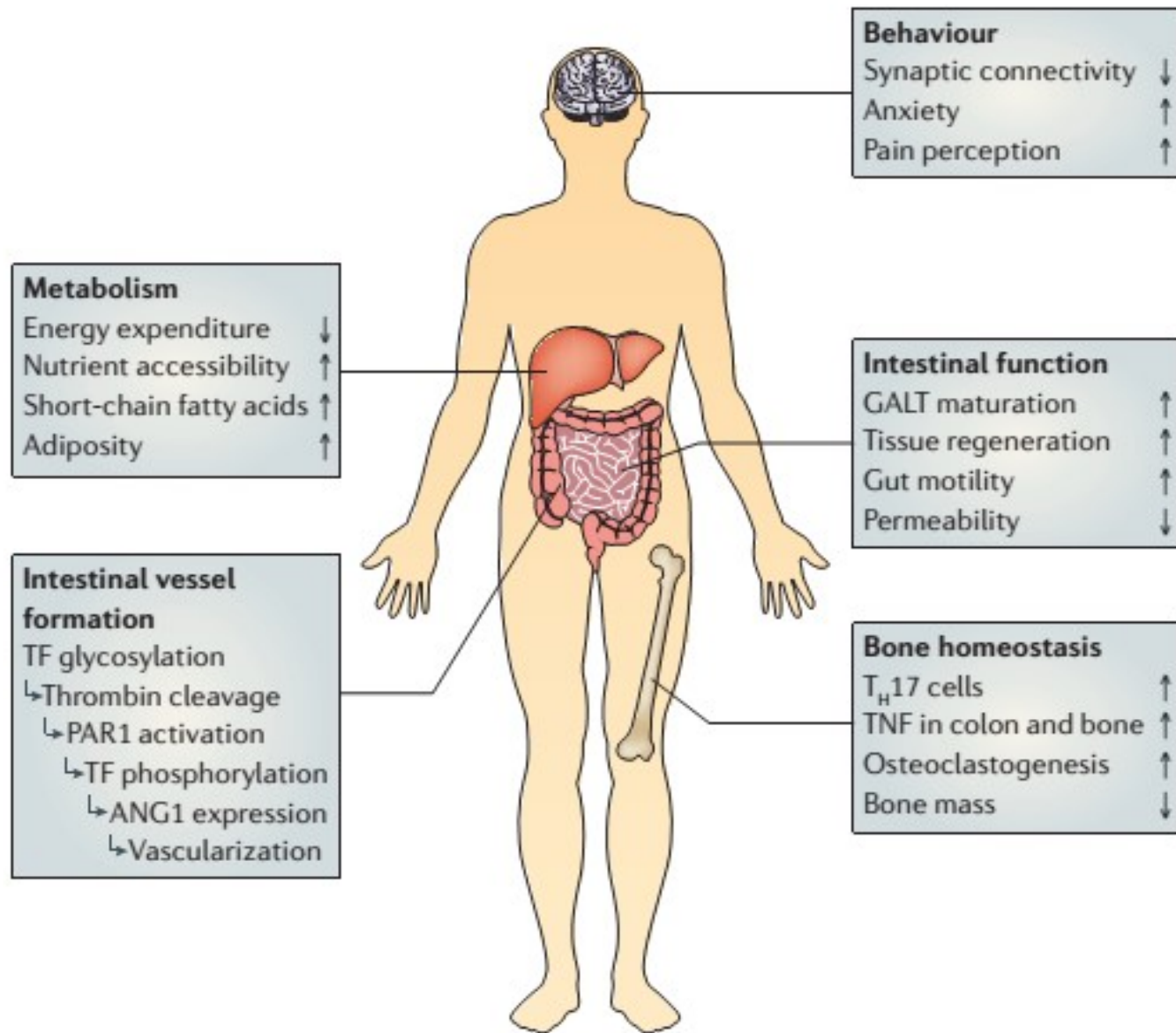
- ✓ Uso de antiácidos (estômago)
- ✓ Remoção física – biofilmes - periodontite
- ✓ Tratamento com antibióticos (principalmente no intestino)
- ✓ Transplantes de Microbiota
- ✓ Uso de probióticos



FECAL TRANSPLANT

Transferring gut bacteria from a healthy person to a sick person has been shown to cure deadly, antibiotic-resistant infections like *Clostridium difficile*.





Para reforçar

- A **microbiota** do corpo humano é extremamente **importante** para a manutenção da **saúde** do Homem – proteção, metabolismo, sinergismo
- **Fatores** externos e endógenos podem **alterar** a **microbiota** drasticamente levando ao desenvolvimento de populações de **patógenos** oportunistas
- Diferentes **tratos** apresentam **diferentes populações** microbianas
- A importância dos **probióticos** na alimentação e tratamento de doenças