

Perspectiva Econômica:

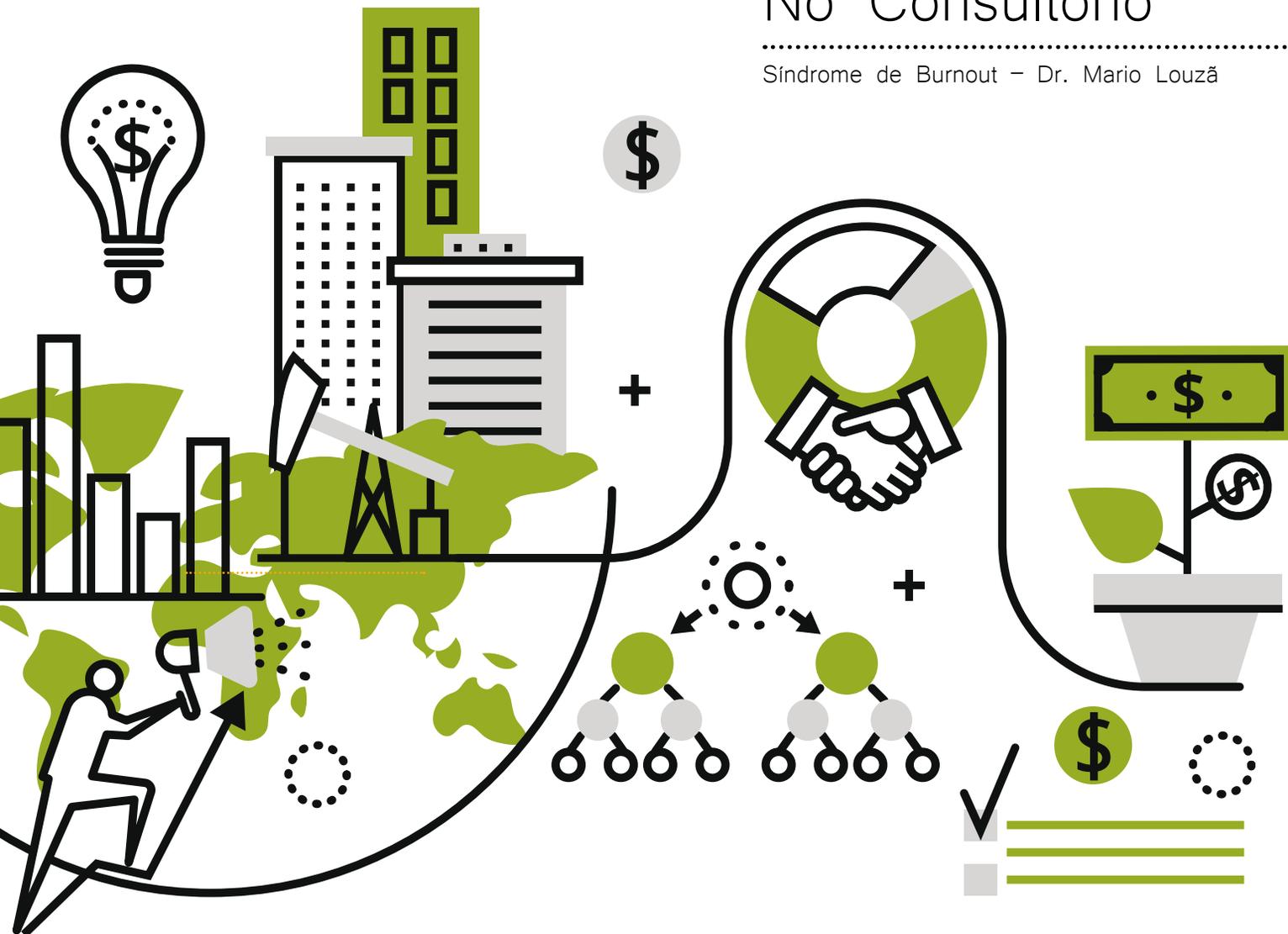
O QUE ESPERAR DE 2018?
VEJA AS ANÁLISES DE
ANTÔNIO BRITTO E NELSON
MUSSOLINI

Treinamento da Força de Vendas

Entrevista com Sergio Ricardo
Pagani, da Biolab

No Consultório

Síndrome de Burnout – Dr. Mario Louzã





Taxonomia Bacteriana e Produção de Fármacos

O Brasil se ressentia bastante de taxonomistas em diferentes áreas da Biologia, mas foram eles que deram as denominações da maioria das bactérias e de outros seres que conhecemos hoje.

Qual a importância da Taxonomia ou Taxionomia? Qual é a importância dessa organização do conhecimento para o ramo das Ciências Biológicas, em particular para a Bacteriologia, e como ela ajuda a indústria de fármacos?

À medida que o estudioso do assunto foi identificando as células bacterianas, uma vez que as foi isolando a partir de diferentes sítios da natureza, e assim de condições ambientais as mais diversas, ele verificou que esses microrganismos possuíam propriedades e características diferentes, como tamanho, produção ou não de esporos, natureza química dos seus envoltórios, presença ou ausência de flagelos, produção de enzimas e antígenos flagelares etc.

Essas propriedades e características originaram uma atividade científica na Biologia que se denominou taxonomia, que é o estudo teórico da classificação biológica, incluindo respectivas bases, princípios, normas e regras. Os conhecimentos gerados daí integram na História Natural a identificação desse tipo de célula, a nomenclatura e o arranjo sistemático. Um tipo de célula qualquer originado da natureza e ao qual se dê um nome, sendo, portanto, uma unidade sistemática, recebeu a denominação de Táxon (plural Taxa). Daí as bactérias, assim como outros seres vivos, serem constituídos de "Taxa", cujo número está sempre crescente. Um taxonomista é um especialista em taxonomia. Por sinal, o Brasil se ressentia bastante de taxonomistas em diferentes áreas da Biologia, mas foram eles que deram as denominações da maioria das bactérias e de outros seres que conhecemos hoje. Essas denominações sob as regras de nomenclatura estabelecidas são binárias, e elas são palavras latinas ou, propositalmente, latinizadas, ou palavras gregas latinizadas. Por exemplo: *Bacillus subtilis*, descrito por Ehrenberg (1835), foi inicialmente

denominado de *Vibrio subtilis*, ganhando a denominação *Bacillus subtilis* conferida por Cohn, em 1872, tendo o adjetivo subtilis o significado de delgado, fino, esguio. *Bacillus licheniformis*, inicialmente estudado por Weigmann (1898), que concedeu primitivamente o nome científico de *Clostridium licheniforme*. Li.che.ni.for'mis, nome grego que significa líquen (leichén) com sufixo- formis (semelhante a) gera nome latinizado que adjetiva a palavra *licheniformis*, ou seja, semelhante a líquen: trata-se de célula em forma de bastonete Gram-positivo. *Streptococcus pyogenes*, Rosenbach, (1884), bactéria em forma esférica, em que py.og'en.es. é nome grego, pyum significa pús e gennaio nome grego, que significa produzir. Daí o nome específico significar produção de pús.

Qual a importância do Gênero *Bacillus*?

A ubiquidade e a enorme diversidade de espécies de *Bacillus* apresentam um grande desafio diagnóstico. O gênero *Bacillus* foi, essencialmente, definido como: aeróbio, formadores de endósporos, bactérias Gram-positivas em forma de bastonete, e os métodos de Gordon e colaboradores (1973) poderiam ser recomendados com confiança para a identificação da maioria das 34 espécies válidas (cinco outras espécies foram incluídas na prova) listadas por Claus e Berkeley (1996). O esquema de Smith e colaboradores (1952) dividiu as espécies em três grupos, de acordo com suas morfologias esporádicas, e depois as dividiu por testes bioquímicos e fisiológicos, e esse sistema culminou na monografia de Gordon e colaboradores (1973) exclusiva para o citado gênero.

O gênero *Bacillus* é composto por bastonetes Gram-positivos, vários deles muito largos, que se multiplicam melhor sob condições aeróbicas. A maioria das espécies é saprófitas, sendo encontrada na vegetação e no solo, água e ar.

A única espécie que é altamente patogênica para o homem é *B. anthracis*, que causa o antraz, uma doença, principalmente do gado doméstico. O antraz humano é comum nos países tropicais. Embora a doença ocasionalmente possa ser contraída por agricultores, veterinários e trabalhadores de matadouros que entram em contato com animais infectados (antraz agrícola), a infecção humana ocorre quase exclusivamente em trabalhadores de indústrias que processam lã ou couros de cabra importados. Como o *B. anthracis* é imunogênico, seus anticorpos geram vacinas que algumas protegem animais e o homem. Daí o produto interessar a área farmacêutica.

Entretanto, nesse gênero, encontram-se espécies que são úteis ao homem, como por exemplo, aquelas que produzem antibióticos, probióticos, enzimas hidrolíticas, vitaminas, polímeros, entre outros.

Qual a importância de se aplicar a taxonomia (Ciência da Classificação) para se ordenar metodicamente microrganismos, como por exemplo, *Bacillus*?

É que a ordenação e a hierarquia sempre foram empregadas pelo homem e, no caso, também por pesquisadores, visando juntar seres muito próximos um dos outros, estudando as suas características e propriedades genéticas e fenéticas, sendo que, nos últimos anos, passaram a ser empregados métodos ditos moleculares que auxiliam nesta finalidade.

Qual a vantagem em se conhecer a espécie de um microrganismo que é empregado para produzir produtos que se torna um fármaco?

A resposta é que uma espécie microbiana, que necessita quase que diariamente produzir (excretar), tal produto precisa ser reconhecido



rapidamente pelas características que foram mencionadas e assim não se confunde microrganismos quando, por exemplo, num fermentador ocorre a contaminação “por germe impostor”.

E qual a importância de se conhecer a correta posição taxonômica de um microrganismo e o que tem a ver isso com a característica de ser um agente de produção industrial?

A resposta parece simples se imaginarmos “trabalhar somente com um gênero, por exemplo, *Brevibacillus* sp. onde não mencionamos a espécie; e “sp” significa “qualquer espécie”, nós poderemos perder a produção de um fármaco, uma vez que *Brevibacillus* sp poderá ser qualquer uma das espécies do gênero, e uma pode produzir a substância, e outra, não.

Daí será melhor o uso da nomenclatura binária de acordo com o estipulado por uma Comissão Internacional de Nomenclatura para microrganismos, ou como consta no Bergey'sof Systematic Bacteriology, 2nd Edition, 2009, documento científico, que também discrimina as espécies que se encontram preservadas em Coleções de Culturas mundiais.

Por outro lado, verifica-se que, por vezes, ocorre a mudança de um nome específico (de espécie), o que podemos exemplificar com o *Bacillus subtilis* quando produtora do antibiótico polipeptídico Bacitracina, e que foi, posteriormente, redescrita como pertencendo à espécie *Bacillus licheniformis*, espécie essa que também produz o antibiótico Licheniformina sem valor para a medicina humana atual.

O *Bacillus licheniformis*, bastonete esporulado Gram-positivo, aeróbio, é comumente encontrado em solos e também em penas de pássaros. Como produtor de antibióticos polipeptídicos como a Bacitracina, que contém 12 aminoácidos, uma linhagem pensada de início como sendo da bactéria *B. subtilis* foi isolada de pús formado em fratura de tibia, em 1945. O nome do fármaco provém do nome da paciente, uma menina de nome Tracy. Daí o nome Bacitracina. O antibiótico atua contra bactérias Gram-positivas, especialmente cocos. A estirpe foi reestudada e viu-se que, na realidade, tratava-se de *Bacillus licheniformis*.

Mas essa espécie já foi também isolada de sedimento urinário no Instituto Oswaldo Cruz, em 1971, sendo a estirpe depositada na American Type Culture Collection-ATCC ganhando o código ATCC 2390, e foi diferenciada do *Bacillus subtilis* por ensaios fenotípicos, morfológicos e bioquímicos.

O cromossomo (DNA) do *B. licheniformis* possui uma região que é similar à do *B. subtilis* e *B. halodurans*. Como o *B. licheniformis* possui



80% da sequência codificadora e possui ortholog (genes em diferentes espécies que evoluíram de um gene ancestral comum, por especiação) do *B. subtilis*, o *B. licheniformis* é considerado como parte do grupo *subtilis*. Mas, apesar da similaridade, são duas espécies próximas que diferem na quantidade e localização de profagos, elementos de transposição, enzima extracelular e operons relacionados com via metabólica.

Essas “sutilezas bioquímicas e fisiológicas” colaboram com as caracterizações das duas espécies. Ainda essas “sutilezas” têm importância no tocante à excreção ou não de antibióticos como no caso, a *Bacitracina* e *Licheniformina*.

Nesse campo de alteração de nomes de gênero em espécies bacterianas, há ainda o caso do *Bacillus atrophaeus*, que produz pigmento marrom escuro. É bactéria usada como índice biológico, ou indicador biológico para ensaios de comprovação de esterilização em autoclave. *B. atrophaeus* difere do *B. subtilis* pela produção do pigmento e ser oxidase negativo. *B. atrophaeus* já foi conhecido como *B. subtilis*, e hoje a indústria reconhece a espécie *B. atrophaeus*.

Nesse mesmo sentido, *Bacillus polymyxa* (Macé 1889) produtor da Polimixina, hoje *Paenibacillus polymyxa*, também mudou de gênero, como se vê no manual de Bergey de Sistemática Bacteriana, vol. 3, 2009. O gênero *Paenibacillus* (Ash, Priet & Collins, 1993, Shida, Tagajie colaboradores, 1997) está circunscrito à análise filogenética da sequência RNA-ribossomal 16S (RNAr 16S). *Paenibacillus polymyxa* (anteriormente denominado de *Clostridium polymyxa* (Prazmowski 1880) e tornou-se o exemplo da espécie, sendo denominada espécie tipo do gênero, que fixa N₂ atmosférico em condições anaeróbicas e produz cápsula. Ressalta-se que as células anteriores denominadas de *B. polymyxa* “continuam as mesmas” com a sua fisiologia, reações bioquímicas e morfológicas, mas, um detalhe genético, “percebido” nos anos de 1993 e 1994 por pesquisadores bacteriologistas, propuseram a sua saída do gênero *Bacillus*, originando o gênero *Paenibacillus*.

Como conclusão, os estudos de buscas de características genotípicas e fenotípicas foram ligados à taxonomia do microorganismo e colaboram com a produção industrial, para que não se “perca” o agente microbiano produtor do fármaco, pois o agente necessita ser “constante” nessa produção.

Em outras palavras, que não se perca na indústria nenhuma batelada visando à obtenção do fármaco por não se conhecer corretamente o agente microbiano industrial. 

.....
Vera Cristina Pessoa de Lima é Bióloga, Pós-Graduada em Microbiologia e bolsista do Laboratório de Fisiologia Bacteriana do Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).
E-mail: vera@ioc.fiocruz.br

Leon Rabinovitch é Membro Titular da Academia de Ciências Farmacêuticas e Pesquisador do Laboratório de Fisiologia Bacteriana do Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).
E-mail: leon@ioc.fiocruz.br

