

PLASMÍDEOS BACTERIANOS

Ricardo Delfini Perci *

Resumo

A presença dos plasmídeos (DNA extracromossomais) e sua transferência entre as bactérias proporciona a estes microorganismos uma transferência de caracteres essenciais à sua sobrevivência, como, por exemplo, os plasmídeos responsáveis pela resistência antimicrobiana, os plasmídeos responsáveis pela degradação de metais pesados, ou mesmo aqueles que codificam as toxinas bacterianas. O presente trabalho visa descrever sucintamente alguns plasmídeos da *Escherichia coli* e do *Staphylococcus aureus*.

Abstract

The presence of "plasmide" (extra DNA chromosome) and their transference between bacteria affords these micro-organisms to transfer the essential characters to their survival. For example, the plasmide responsible for the antimicrobial resistance, and the plasmide responsible for banishing heavy metals or even those which codify the bacterian toxins. The aim of this work is to describe some plasmide, as the *Escherichia coli* and the *Staphylococcus aureus*.

Introdução

Nos dias atuais, a transferência de resistência aos antibióticos entre as bactérias (principalmente as bactérias Gram negativas e os *S. aureus*) tem causado sérios problemas no meio hospitalar, gerando microorganismos multirresistentes; a cada dia surgem novos antibióticos para combater estes microorganismos, o que gera novas expectativas quanto à atividade e possível desenvolvimento de resistência.

Esta resistência é transferida entre as bactérias pelos PLASMÍDEOS, que são DNA extra cromossomais, podendo ser transferidos de bactérias a bactérias, levando informações genéticas e novas características às bactérias receptoras. Os plasmídeos estão presentes em várias bactérias, e são de suma importância nas bactérias que formam a flora hospitalar, devido ao alto índice de resistência antimicrobiana desses agentes.

Os plasmídeos podem ser pequenos com baixo peso molecular, ou grandes, com alto peso molecular; quanto maior o peso molecular do plasmídeo, menor será o número de cópias possíveis de serem realizadas (cerca de 3 cópias por células); já os plasmídeos de baixo peso molecular podem realizar até 100 cópias por

* Médico Especialista em Microbiologia e Infectologia. Docente da UNIPAR.

células. Sua constituição é feita pela estrutura RTF, que é o conjunto de genes necessários à sua transferência; pelo DETERMINANTE, que é a estrutura responsável pelas características do plasmídeo; e pelo ELEMENTO IS, que é uma estrutura seqüencial de DNA, responsável pela sua inserção no código genético da célula receptora.

Existem vários tipos de plasmídeos:

- . Plasmídeo F e F' - são plasmídeos responsáveis pelo fator de fertilidade bacteriana;
- . Plasmídeo R (ou RTF) - responsável pelos fatores de resistência bacteriana aos antimicrobianos;
- . Plasmídeo COL (ou fator colicinogênico);
- . Plasmídeos responsáveis pela fixação do nitrogênio do solo;
- . Plasmídeos que degradam metais pesados;
- . Plasmídeos codificadores de toxinas bacterianas; etc.

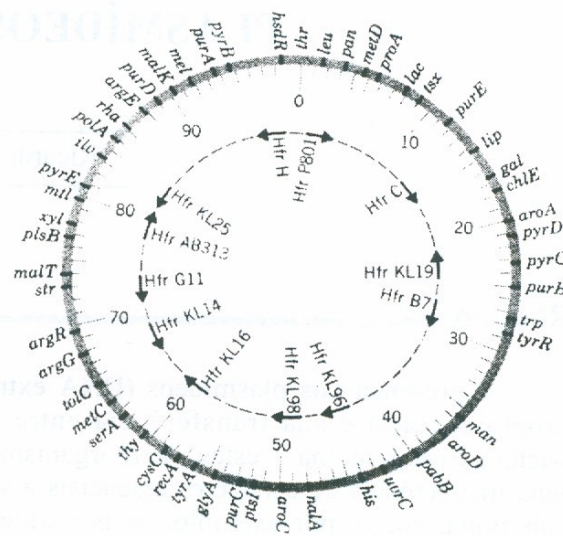
PLASMÍDEOS DA *E. coli*

A resistência da *E. coli* aos antimicrobianos é mediada por plasmídeos, em cerca de 63%⁴, principalmente as EPEC (enteropatogênicas).

Estudos em 14 países apontam resistência antimicrobiana em 24% das cepas estudadas e também foram encontradas nas *E. coli*, produtoras de toxinas (ETEC)⁴. O principal antibiótico alvo da resistência das *E. coli* foi a ampicilina, com cerca de 25% a 35% de resistência das cepas causadoras de infecção do trato urinário¹⁴. Também a resistência aos betalactâmicos antimicrobianos estão sendo descritos nas cepas intra-hospitalares da *E. coli*, em várias regiões do globo, como a Europa, EUA, Japão e América do Sul⁷.

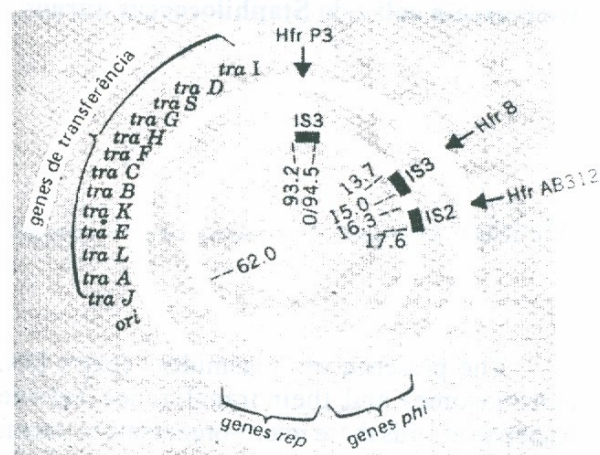
A *E. coli* foi, sem dúvida, a bactéria mais estudada sob todos os aspectos; hoje também é utilizada na engenharia genética.

Descreve-se a seguir o mapa cromossômico de uma *E. coli* linhagem K 12, onde são mostrados cerca de 52 dos mais de 650 loci²:



Descreveremos a seguir alguns plasmídeos da *E. coli*:

A) PLASMÍDEO F (*E. coli* K 12)²:



Legenda: a) círculo interno

- Localização do IS2 e IS3 (em quilobase de distância)

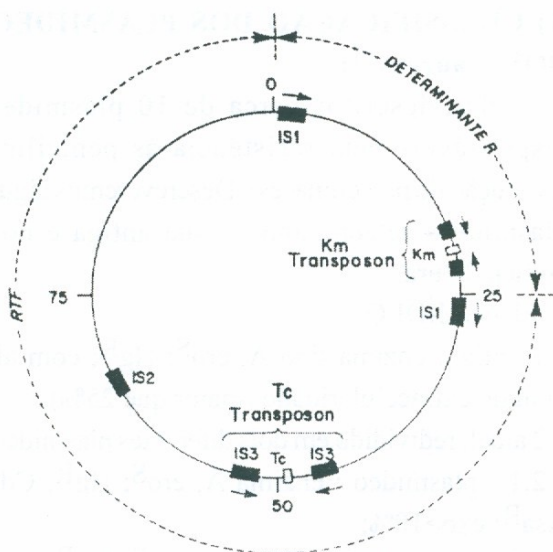
b) círculo externo

- gene tra - genes de transferência;

- ori - origem da transferência;

- genes phi - genes necessário à inibição do crescimento de bacteriófago T7

B) PLASMÍDEO R¹ (*E. coli* - fator R,R 6-5):



Legenda: plasmídeo de resistência à canamicina e à tetraciclina (Km e Tc respectivamente).

C) PLASMÍDEOS INDUTORES DA PRODUÇÃO DE BETA-LACTAMASES:

- . Plasmídeo pMG204b, da cepa *E. coli* 7604 (oriunda do Brasil), gene TEM-like⁶;
- . Plasmídeo pMG203, da cepa *E. coli* 7529 (Brasil), gene da betalactamase OXA-like⁶;
- . Plasmídeo pMG202, cepa *E. coli* 7181 (Brasil), indutores da betalactamase OXA-like⁶.

D) PLASMÍDEOS INDUTORES DE RESISTÊNCIA A OUTROS ANTIBIÓTICOS:

- . Plasmídeo RSF 1010, indutor da resistência às sulfonamidas (Sul) e estreptomicinas (Str)¹⁶;
- . Plasmídeo R483, indutor da resistência às sulfonamidas (Sul), estreptomicinas (Str) e ao trimetoprim (Tri)¹⁶.

E) OUTROS PLASMÍDEOS:

- . Plasmídeo RP4, estável nas enterobactérias, responsável pela indução de resistência

antimicrobiana⁷;

. Plasmídeo transferido de bactérias Gram positivas para as Gram negativas, como o gene *erx A* (hoje chamado de *Erm B*), encontramos nas *E. coli* que entraram em contato com bactérias Gram positivas⁷.

. Plasmídeos indutores da produção de H₂S e urease pela *E. coli*¹².

. Plasmídeos responsáveis pelos fatores de virulência da EIEC, indutores da liberação da enteroxina termoestável ST_a e da toxina termolábil - LT da ETEC, e plasmídeos indutores da virulência de *E. coli* entero-hemorrágica^{1,13}.

. Plasmídeos codificadores da hemolisina e genes cromossômicos *hly* e *pap*, na *E. coli* causadora de infecções do trato urinário¹⁴.

Apesar do grande número de plasmídeos descritos na *E. coli*, principalmente os relacionados à resistência antimicrobiana, não foram encontrados plasmídeos responsáveis pela resistência às fluoro-quinolonas, sendo estes antimicrobianos de última geração ainda importante arsenal no combate às infecções por *E. coli*¹⁵.

PLASMÍDEOS DOS *Staphylococcus aureus*

A grande importância dos plasmídeos dos *S. aureus* é, sem dúvida, a transferência da resistência aos antimicrobianos. Nos EUA, cerca de 80% dos *S. aureus* intra-hospitalares são resistentes às penicilinas⁷ e resistentes à meticilina em mais de 50% das cepas⁸. No Brasil, mais de 70% dos *S. aureus* são resistentes às isoxazolil-penicilinas (oxacilina, dicloxacilina e cloxacilina), também o são às cefalosporinas de 1ª geração⁹.

Os primeiros estudos sobre a resistência antimicrobiana dos *S. aureus* datam de 1948 e 1949 (Voureka e Barber, respectivamente), sendo descritos os primeiros *S. aureus* hospitalares produtores de penicilinase (enzima que bloqueia a ação das penicilinas); estes estudos foram confirmados apenas entre 1954 e 1966, por diversos autores, que também descreveram os

genes responsáveis pela resistência às tetraciclina e eritromicinas, mercúrio e outros íons¹¹.

O estudo das cepas PS80 dos *S. aureus* (Asheshov, 1966) identificou vários grupos de determinantes genéticos dos plasmídeos dos estafilococos (Novick, 1967)¹¹.

1. REGIÃO DA PENICILINASE

São regiões com grupos de genes responsáveis pela produção da enzima penicilinase; consiste do gene estrutural "p" (para a penicilina), do gene "i" (indutor) e do gene "pr" (promotor da síntese). São identificados 3 variantes do gene "p", originando a síntese das enzimas dos tipos A, B e C da penicilinase.

2. REGIÃO EXTRACELULAR (exo)

Esta região determina o grau de penicilinase extracelular, sendo caracterizada como alta produção (maior que 25%) ou baixa produção (menor que 25%).

3. RESISTÊNCIA À ERITROMICINA (ero^R)

Esta região confere a resistência a todos os antibióticos macrolídeos.

4. RESISTÊNCIA A SAIS DE MERCÚRIO (Hg^R)

Confere resistência 6 e 10 vezes maior ao Hg²⁺ e derivados orgânicos.

5. OUTROS DETERMINANTES DE PLASMÍDEOS

- . Resistência aos sais de Cádmio (Cd^R);
- . Resistência aos íons Arsenato (Asa^R) e Arsenito (Asi^R).

A) CLASSIFICAÇÃO DOS PLASMÍDEOS DOS *S. aureus*¹¹:

São descritos cerca de 10 plasmídeos responsáveis pela resistência às penicilinas (produção de penicilinas). Descreveremos alguns plasmídeos relacionando a sua antiga e nova nomenclatura:

1. PLASMÍDEO

1.1 antigo: enzima tipo A, ero^S; Hg^R; com alto grau de extracelularidade (maior que 25%);

1.2 atual: redividido em dois diferentes plasmídeos:

1.2.1 - plasmídeo : enzima A; ero^S; Hg^R; Cd^R; Asa^R; exo>10%;

1.2.2 - plasmídeo : enzima A; ero^S; Hg^R; Cd^R; Asa^R; exo>10%.

2. PLASMÍDEO

2.1 antigo: enzima tipo C; ero^S; Hg^R; exo<25%;

2.2 atual: enzima C; ero^S; Hg^R; Cd^R; Asa^R; exo<10%.

3. PLASMÍDEO

3.1 antigo: enzima tipo A; ero^R; Hg^R; exo>25%;

3.2 atual: enzima a; ero^R; Hg^R; Cd^R; exo>10%.

4. PLASMÍDEO

4.1 antigo: enzima tipo B; ero^S; Hg^R; exo>25%;

4.2. atual: enzima B; ero^S; Hg^R; Cd^R; Asa^R; exo>10%.

5. PLASMÍDEO

5.1. antigo: enzima tipo A; ero^S; Hg^R; exo<25%;

5.2. atual: enzima A; ero^S; Hg^R; Cd^R; Asa^R; exo<10%.

B) OUTROS PLASMÍDEOS DO *S. aureus*:

. Plasmídeo pAMB1, encontrado também em outras bactérias, são responsáveis pela resistência a antimicrobianos⁶.

. Plasmídeo pSH₂, indutor da resistência à canamicina (Km)^{16,10}.

CONCLUSÃO

Transcrevo as palavras de Trabuși¹⁷:

“Os plasmídeos são moléculas extracromossômicas circulares covalentemente fechadas, constituídas de DNA de fita dupla, apresentando giros super-helicoidais, o que os torna estruturas altamente compactas. Esses elementos replicam-se de maneira autônoma, isto é, possuem genes que regulam sua própria replicação, independentemente da replicação do cromossoma”.

Estes plasmídeos associados aos transposons são responsáveis pelo aparecimento da resistência bacteriana aos antibióticos. Esta tecnologia de transferência ultra-avançada deixa as bactérias muito à frente de nós na batalha contra as infecções...

Bibliografia

1. JAWTZ, E, et al. **Genética Microbiana**. In: Microbiologia Médica. 15. ed. Rio de Janeiro : Guanabara, 1988, cap. 4, pag. 36-64.
2. GARDNER, E. J.; SNUSTAD, P. **Recombinação em Bactérias**. In: Genéticas. 7. ed. Rio de Janeiro : Guanabara, 1986, cap.7, p.154-178.
3. CORTO, S. O. P. **Genética Molecular e de Microorganismos**. São Paulo : Manole, 1987.
4. ROWE, B.; THRELFALL, E. J. **Drug resistance in Gram negativo aerobic bacilli**. Britsh Medical Bulletin, Londres, v. 40, n. 1, p. 68-76, 2984.
5. SAUNDERS, J. R. **Genetic and evolution of antibiotic resistance**. British Medical Bulletin, Londres, v. 40, n. 1, p. 54-60, 1984.
6. MEDEIROS, A. A. **Lactamases**. Britsh Medical Bulletin, Londres, v. 40, n. 1, p. 18-27, 1984.
7. MURRAY, B. E. **Problemas e mecanismos de resitência antimicrobiana**. In: MOELLERING, R. C., KAYE, D. Clínicas de Doenças infecciosas da América do Norte; Agentes antimicrobianos: farmacodinâmica, farmacologia e novos medicamentos. Rio de Janeiro : Interlivros, 1989, v. 3, p. 436-453.
8. BOYCE, J. M. **Staphilococcus aureus resistentes à meticilina: detecção, epidemiologia e mediadas de controle**. In: MOELLERING, R. C.; WEBER, D. J.; RUTALA, W. A. Clínicas de Doenças infecciosas da América do Norte; Infecções nosocomiais: novos problemas e profilaxia. Rio de Janeiro : Interlivros, 1989, v. 4, p. 931-944.
9. HUTZLER, R. U. (coord.) **Estafilococos Resistentes**. In: Infomes técnicos da Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo, n.11, p. 1-2, fev. 1991.
10. TAVARES, W. **Resistênica Bacteriana**. In: Manual de antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos. Rio de Janeiro : Atheneu, 1990, cap. 5, p. 50-109.

11. RICHMOND, M. H. **The Plasmids of *Staphilococcus aureus* and their relation to other extrachromosomal elements in bacteria.** In: ROSE, A. H.; TEMPEST, D.T.W. *Advances in Microbial Physiology*. London : Academic Press, 1973, p. 43-87.
12. TOMPKINS, L. S. **Métodos de DNA em microbiologia clínica.** In: LENNETTE, E. H. *Manual de Microbiologia Clínica*. 4. ed. Buenos Aires : Panamericana, cap. 108, p. 1267-1273.
13. SCHLAGER, T. A.; GUERRANT, R. L. **Sete possíveis mecanismos para a diarreia pela *E. coli*.** In: MOLLERING, R. C. *Clínicas de Doenças Infecciosas da América do Norte; Diarreia Infecciosa*. Rio de Janeiro : Interlivros, 1988, v. 3, p. 645-663.
14. SOBEL, J. D. **Agentes estiológicos bacterianos na patogenia de infecções do trato urinário.** In: KAYE, D. *Clínicas Médicas da América do Norte; Infecções Urinárias*. Rio de Janeiro : Interlivros, 1991, v. 2, p. 263-284 e 356.
15. HOOPER, D. C. et al. **Resistência bacteriana a agentes antimicrobianos quinolônicos.** *The American Journal of Medicine*. EUA, v. 87, p. 22-31, dez. 1989.
16. GRIECO, M. H. **Antibiotic Resistance.** In: TENENBRAUM, M. J.; KAPLAN, M. H.. *Medical Clinics of North America; Symposium on antimicrobial therapy*. EUA: Saunders Company, 1981, v. 66, p. 25-37.
17. GOMES, T. A. T. et al. **Genética Bacteriana.** In: TRABULSI, R. L.. *Microbiologia*. 2. ed, São Paulo : Atheneu, 1991, cap.8, p. 25-35.