



SEMELHANÇA GENÉTICA ENTRE A *Escherichia coli* E *Shigella sp.* E NECESSIDADE DE RECLASSIFICAÇÃO

MÁRIO SÉRGIO BRAGA DO COUTO; JÉSSICA BEATRIZ GEHRCKE; DALILA PAOLA MACHADO FINGER, TAINDI RIGO; GREICE KELLY DOS SANTOS GRAMINHO

RESUMO

A *Shigella spp.*, está intimamente relacionada com *Escherichia coli* em termos de fenótipos e genótipos, ambos são bactérias Gram-negativas e pertencem ao filo Enterobacterales. No entanto, entre as muitas subestirpes de *E. coli*, a *E. coli* enteroinvasiva (EIEC) comporta-se de forma semelhante à *Shigella spp.*, causando invasão e destruição inflamatória do epitélio do cólon humano, o que também leva ao desenvolvimento de shigelose pela presença da toxina shiga (Liu et al, 2023). Na verdade, tanto EIEC como *Shigella spp.*, evoluíram de *E. coli* comensal através da perda e/ou ganho de genes funcionais e genes de virulência. A diversidade na população de *E. coli* é impulsionada pela alta plasticidade do genoma e por um grande pool genético. Tudo isso fez da *E. coli* um dos organismos mais estudados, bem como uma cepa comumente usada nos laboratórios. Portanto, esse trabalho objetivou a realização uma revisão bibliográfica sobre similaridade genômica entre *Shigella* e *E. coli* e a necessidade de reclassificação. Na verdade, *E. coli* e *Shigella* foram inicialmente atribuídas ao mesmo gênero devido às suas semelhanças, mas a espécies diferentes para distinguir formas patogênicas e não patogênicas. A estreita relação genética entre *E. coli* e *Shigella* foi inicialmente reconhecida na década de 1950 com base em sua capacidade de recombinar-se reciprocamente. Ao se comparar as espécies *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* e *Shigella sonnei* com *E. coli*, ele obteve 95,6%, 96,4%, 96,5% e 96,6% de similaridade respectivamente. A reclassificação de *Shigella spp.* como sinônimos heterotípicos posteriores de *E. coli* resultam em uma espécie com um critério de semelhança com 95% compatibilidade. Uma consequência importante desta mudança é que a nomenclatura tal como está não é útil para a classificação clínica de isolados de *Shigella*. É necessária, a reclassificação de *Shigella spp.* já que sinônimos heterotípicos posteriores de *E. coli* servirão melhor à comunidade, pois aderem à definição de espécie adotada.

Palavras-chave: Enterobactérias; Taxonomia; Reclassificação; Variantes; Comensais.

1 INTRODUÇÃO

Quando isolada pela primeira, a *Escherichia coli*, foi designada *Bacillus coli communis*, uma latinização que descreve a sua característica proeminente como uma "bactéria comum do cólon". Nas décadas que se seguiram, as características utilizadas para atribuição a esta espécie foram expandidas para incluir outras características que distinguem *E. coli* de outras espécies entéricas (Combo-Simon; Hart e Ochman, 2023).

O espécime original foi descrito pela primeira vez por Escherich (1885) e as principais características destacadas pelo autor foram sua capacidade de fermentar glicose, produzir ácido e leite azedo.

Apesar de ser um organismo altamente diversificado que inclui uma variedade de

variantes comensais e patogênicas encontradas em diversos nichos e em todo o mundo, a *E. coli* é considerada um patógeno prioritário devido aos altos níveis de resistência aos medicamentos observados. (Horesch et al, 2021).

Poucas linhagens são responsáveis pelas patologias em comparação com a diversidade de cepas comensais. Estas linhagens surgiram múltiplas vezes durante a evolução da *E. coli*, principalmente através da aquisição de genes de virulência localizados em elementos móveis, mas num contexto filogenético cromossômico específico (Denamur et al, 2021).

A *Shigella* spp., está intimamente relacionada com *Escherichia coli* em termos de fenótipos e genótipos, ambos são bactérias Gram-negativas e pertencem ao filo Enterobacterales (Pizzato et al., 2022).

Do ponto de vista clínico, *Shigella* spp., são responsáveis pela disenteria potencialmente fatal e a infecção leva a elevada morbidade e mortalidade infantil em todo o mundo), enquanto a *E. coli* são é normalmente comensal encontrados na microbiota intestinal humana (Zhu et al., 2020).

No entanto, entre as muitas subestirpes de *E. coli*, a *E. coli* enteroinvasiva (EIEC) comporta-se de forma semelhante à *Shigella* spp., causando invasão e destruição inflamatória do epitélio do cólon humano, o que também leva ao desenvolvimento de shigelose pela presença da toxina shiga (Liu et al, 2023). Na verdade, tanto EIEC como *Shigella* spp., evoluíram de *E. coli* comensal através da perda e/ou ganho de genes funcionais e genes de virulência (Belotserkovsky e Sansonetti, 2018).

A diversidade na população de *E. coli* é impulsionada pela alta plasticidade do genoma e por um grande pool genético. Tudo isso fez da *E. coli* um dos organismos mais estudados, bem como uma cepa comumente usada nos laboratórios (Horesch et al, 2021). Portanto, esse trabalho objetivou a realização uma revisão bibliográfica sobre similaridade genômica entre *Shigella* e *E. coli* e a necessidade de reclassificação.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica com abordagem narrativa da literatura, sobre similaridade a genômica entre *Shigella* e *E. coli* e a necessidade de reclassificação. Foram utilizadas referências localizadas nas seguintes bases de dados bibliográficos: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via Pubmed, Scientific Eletrinic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico. Os artigos relevantes foram revisados, sem exclusões aplicadas ao desenho do estudo e tipo de publicação, e selecionados com base em sua relevância e conforme o objetivo do estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Oito variantes patogênicas de *E. coli* foram definidas com base no local de infecção e na distinção de marcadores fenotípicos e moleculares. Estes são amplamente divididos em patótipos diarreicos, que infectam o trato gastrointestinal, e variantes extraintestinais, denominadas: *E. coli* enteropatogênica (EPEC), *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli* difusamente aderente (DAEC) e *E. coli* invasiva aderente (AIEC) (Horesch et al., 2021)

Existem quatro espécies de *Shigella* comumente reconhecidas (*Shigella boydii*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* e *Shigella sonnei*), todas as quais podem causar a doença bem caracterizada conhecida como shigelose. Em contraste, as cepas de *E. coli* no intestino humano são tipicamente comensais, embora alguns desses possam causar diarreia (Pizzato et al., 2022). Poucas linhagens da *E. coli* são responsáveis pelas patologias em comparação com a diversidade de cepas comensais. Estas linhagens surgiram múltiplas vezes durante a

evolução da *E. coli*, principalmente através da aquisição de genes de virulência localizados em elementos móveis, mas num contexto filogenético cromossômico específico (Denamur *et al.*, 2021).

Hoje, existem milhares de genomas sequenciados de *E. coli* armazenados em bancos de dados públicos. Embora os dados estejam amplamente disponíveis, o acesso às informações para realizar análises ainda pode ser um desafio. A recolha de dados relevantes disponíveis requer o acesso a diferentes fontes, onde os dados podem ser armazenados numa variedade de formatos (Horesch *et al.*, 2021).

Numerosos estudos mostraram que as espécies de *E. coli* e *Shigella* apresentam alta similaridade genômica. Logo, é amplamente reconhecido que as espécies de *E. coli* e *Shigella* podem ser consideradas uma única espécie, no entanto, esta reclassificação não foi adotada devido à importância médica da *Shigella* como patógeno causador da shigelose (Parks *et al.*, 2021).

Atualmente, as espécies de *Shigella* são consideradas variantes toxigênicas de *E. coli*, e *E. fergusonii* e *E. albertii* são patogênicas e não são facilmente diferenciadas de *E. coli* devido a semelhanças biológicas (Ha *et al.*, 2023).

Ao mesmo tempo, a EIEC também causa disenteria, tornando a distinção clínica entre *E. coli* e *Shigella* ambígua, uma vez que poucas propriedades bioquímicas distinguem a *Shigella* da EIEC (Parks *et al.*, 2021).

A classificação de *E. coli* também foi confundida pela intransigência de *Shigella* como um gênero separado. Cada cepa atribuída a *Shigella* parece estar dentro da variação abrangida por *E. coli* e as quatro espécies de *Shigella* originaram-se independentemente, e múltiplas vezes, de dentro de *E. coli* (Combo-Simon; Hart e Ochman, 2023). Este surgimento repetido de linhagens estáveis defende uma otimização da aptidão da cepa através de interações epistáticas entre os determinantes de virulência e o genoma restante (Denamur *et al.*, 2021).

À medida que genomas completos adicionais foram integrados nas análises, a estrutura filogenética e as relações evolutivas de *E. coli* tornaram-se mais refinadas, com o reconhecimento de um número maior de grupos subespecíficos (Combo-Simon; Hart e Ochman, 2023).

Segundo Horesch *et al.* (2021), as diferenças biológicas entre as linhagens são claras. Há diferenças claras no tamanho do genoma entre os filogrupos e linhagens. Uma maior variabilidade no tamanho do genoma dentro de um filogrupo ou um tamanho maior do genoma também pode ajudar a equipar uma linhagem para sobreviver em vários nichos. Estes resultados indicam a importância deste conjunto de entre as diferentes linhagens de *E. coli* e o fluxo gênico na população de *E. coli*.

Em outra abordagem, Parks *et al.* (2021) demonstra em seu trabalho uma alta similaridade genômica entre as espécies *Shigella spp.* e *E. coli*. Ao comparar as espécies *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* e *Shigella sonnei* com *E. coli*, ele obteve 95,6%, 96,4%, 96,5% e 96,6% de similaridade respectivamente. A reclassificação de *Shigella spp.* como sinônimos heterotípicos posteriores de *E. coli* resultam em uma espécie com um critério de semelhança com 95% compatibilidade.

Até à data, existem mais de 140 000 genomas de *Escherichia coli* disponíveis em bases de dados públicas. Embora os dados estejam amplamente disponíveis, agrupá-los e extrair deles informações significativas muitas vezes requer várias etapas, recursos computacionais e conhecimento especializado (Horesch *et al.*, 2021).

Na verdade, *E. coli* e *Shigella* foram inicialmente atribuídas ao mesmo gênero devido às suas semelhanças, mas a espécies diferentes para distinguir formas patogênicas e não patogênicas (Combo-Simon; Hart e Ochman, 2023).

A estreita relação genética entre *E. coli* e *Shigella* foi inicialmente reconhecida na década de 1950 com base em sua capacidade de recombinar-se reciprocamente, mas como

Shigella se recombinau com *E. coli* em frequências mais baixas do que as observadas entre cepas de *E. coli*, cada táxon manteve seu status como um gênero separado. (Combo- Simon; Hart e Ochman, 2023).

A diferenciação de *Shigella* e *E. coli* é ainda mais complicada com a descrição e associação de todo o seu genoma. A sequência de múltiplos genes de limpeza indica que a EIEC está mais relacionada com a *Shigella* do que com a *E. coli* não invasiva. Porém, mesmo com toda a similaridade entre as espécies, são classificados como gêneros bacterianos distintos (Beld e Reubsæet, 2012).

4 CONCLUSÃO

A análise genômica revelou que *Shigella* é, de fato, um subgrupo de *Escherichia coli*, compartilhando uma alta similaridade em sua composição genética, o que se reflete em características fenotípicas e patogênicas. Essa proximidade evolutiva sugere que a divergência entre as duas ocorreu por meio de processos de adaptação a ambientes distintos, especialmente em relação à virulência. As cepas de *Shigella* adquiriram e perderam genes específicos, o que contribui para sua patogenicidade e capacidade de causar infecções intestinais graves.

Ao mesmo tempo que é necessária, uma mudança, na reclassificação de *Shigella* spp. já que sinônimos heterotípicos posteriores de *E. coli* servirão melhor à comunidade, pois aderem à definição de espécie adotada, temos como consequência importante desta mudança é que a nomenclatura tal como está não é útil para a classificação clínica de isolados de *Shigella*.

Outra importante consequência de tal mudança como está atualmente, já que sinônimos posteriores de *E. coli* servirão melhor à comunidade, pois aderem à definição de espécie e tornam *E. coli* compatível com a maioria das espécies bacterianas. Além de refletir com mais precisão sua relação filogenética e a semelhança genômica de cepas de *E. coli* e *Shigella*.

REFERÊNCIAS

BELD, M. J.; REUBSAET, F. A. Differentiation between *Shigella*, enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) and noninvasive *Escherichia coli*. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, v. 31, n. 6, 2012.

BELOTSEKOVSKY I.; SANSONETTI P. J. *Shigella* and Enteroinvasive *Escherichia coli*” in *Escherichia coli*, a versatile pathogen. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v. 416, 2018.

COBO-SIMON M.; HART R.; OCHMAN H. *Escherichia coli*: What Is and Which Are? **Mol. Biol. Evol.** V. 40 n. 273, 2023.

DENAMUR, E.; CLERMONT, O.; BONACORSI, S.; GORDON, D. The population genetics of pathogenic *Escherichia coli*. **Nat Rev Microbiol.** v. 19, 2021. ESCHERICH T. Die Darmbakterien des Neugeborenen und Säuglings. **Fortschr Med.** v. 3, 1885.

HA, E.J.; HONG, S.M.; KIM, S.J.; AHN, S.M.; KIM, H.W.; CHOI, K.S.; KWON, H.J. Tracing the Evolutionary Pathways of Serogroup O78 Avian Pathogenic *Escherichia coli*. **Antibiotics (Basel)**. v. 9, n.12, 2023.

HORESH, G.; BLACKWELL, G.A.; TONKIN-HILL, G.; CORANDER, J.; HEINZ, E.; THOMSON, N.R. A comprehensive and high-quality collection of *Escherichia coli* genomes and their genes. **Microb Genom.** v. 7, n. 2, 2021.

LIU, W.; TANG, J.W.; MOU, J.Y.; LYU, J.W.; DI, Y.W. LIAO, Y.L.; LUO, Y.F.; LI, Z.K.; WU, X.; Wang, L. Rapid discrimination of *Shigella* spp. and *Escherichia coli* via label-free surface enhanced Raman spectroscopy coupled with machine learning algorithms. **Front Microbiol.** v. 8, 2023.

PARKS, D. H.; CHUVOCHINA, M.; PETER, R.; REEVES, S. Reclassification of *Shigella* species as later heterotypic synonyms of *Escherichia coli* in the Genome Taxonomy DatabaseA. **Beatson, Philip Hugenholtz bioRxiv.** 2021.

PIZZATO, J.; TANG, W.; BERNABEU, S.; BONNIN, R.A.; BILLE, E.; FARFOUR, E.; GUILLARD, T.; BARRAUD, O.; CATTOIR, V.; PLOUZEAU, C.; CORVEC, S.; SHAHREZAEI, V.; DORTET, L.; LARROUY-MAUMUS, G. Discrimination of *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, and *Shigella sonnei* using lipid profiling by MALDI-TOF mass spectrometry paired with machine learning. **Microbiologyopen.** v. 11, n. 4, 2022.

ZHU Z.; WANG L.; QIAN H.; GU F.; LI Y.; ZHANG H. CHEN. Y.; SHI, J.; MA, P.; BAO, C.; GU, B. Comparative genome analysis of 12 *Shigella sonnei* strains: virulence, resistance, and their interactions. **Int. Microbiol.** v. 24, 2020.