

COMO OS MICRORGANISMOS AFETAM A FISIOLOGIA ANIMAL?
UMA VISÃO INTEGRATIVA

*HOW DO MICROORGANISMS AFFECT ANIMAL PHYSIOLOGY?
AN INTEGRATIVE VIEW*

NASCIMENTO-SILVA, G.¹, CUSTÓDIO, M. R.¹

¹ Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo – IB/USP - SP
gabriel5.silva@usp.br

Resumo

O conceito de individualidade biológica mudou consideravelmente ao longo do último século. Nos dias atuais podemos considerar um organismo como uma entidade biológica composta por um hospedeiro e uma grande diversidade de microrganismos associados, responsáveis por diversas funções. As ciências que têm a biologia dos metazoários como objeto de estudo por muito tempo se limitaram às influências dos microrganismos na nutrição dos animais. Através de uma revisão da literatura da área, foram selecionados trabalhos científicos que expandem essa visão. No presente texto é apresentada uma discussão sobre os impactos da microbiota sobre a fisiologia dos animais, tendo como ênfase fronteiras do conhecimento científico pouco exploradas. Os resultados abordam a interface entre os microrganismos associados e aspectos do sistema imunológico, comportamento animal e respostas dos organismos frente às mudanças ambientais no contexto do Antropoceno. Em síntese, tornou-se evidente que no mundo natural as simbioses deixaram de ser uma exceção e passaram a ser uma regra. Além disso, a pervasividade dos microrganismos associados pode influenciar profundamente diversas dimensões da biologia animal e esse conhecimento deve ser difundido para as próximas gerações de profissionais das ciências da vida.

Palavras-Chave: microbiota; holobioma; simbiose; ômicas; evolução.

Abstract

The concept of biological individuality has changed considerably over the last century. Nowadays we can consider an organism as a biological entity composed of a host and a great diversity of associated microorganisms, which are responsible for various functions. The sciences that have metazoan biology as an object of study have long been limited to the influences of microorganisms on animal nutrition. Through a review of the literature in the area, scientific papers that expand this view were selected. In the present text was proposed a discussion about the impact of the microbiota on animal physiology, with an emphasis on unexplored frontiers of scientific knowledge. The results address the interface between associated microorganisms and aspects of the immune system, animal behavior and responses of organisms to environmental changes in the context of the Anthropocene. In summary, it has become evident that in the natural world symbioses are no longer an exception, but a rule. Moreover, the pervasiveness of associated microorganisms can profoundly influence several dimensions of animal biology and this knowledge should be spread to the next generations of life science professionals.

Keywords: microbiota; holobiome; symbiosis; omics; evolution.

Introdução

Por séculos, as ciências da vida tiveram em seu cerne o conceito de individualidade muito bem definido e fortemente integrado às suas investigações. Diversos critérios como características morfológicas, fisiológicas e aquelas relacionadas à ontogenia (*i.e.*, o desenvolvimento de um organismo) definiam um espécime como sendo uma entidade que tinha começo e fim em si mesmo (GILBERT *et al.*, 2012). As primeiras mudanças desse paradigma ocorreram no século XVII, a partir de melhorias nos microscópios feitas por Anton von Leeuwenhoek e das investigações pioneiras de Robert Hooke, que permitiram um avanço considerável na compreensão da diversidade de vida. Através de observações detalhadas, protistas, bactérias e fungos, além de células animais e vegetais, foram descritos em uma dimensão antes não conhecida (GEST, 2004; LANE, 2015). Conforme as tecnologias avançaram, foi possível ter uma visão ainda mais aprofundada não somente da diversidade, mas também das relações entre organismos e microrganismos, antes pouquíssimo compreendidas. Mais recentemente, o advento das ciências ômicas, como a metagenômica, transcriptômica, proteômica e a metabolômica, permitiu o enten-

dimento de relações de dependência até então desconhecidas entre organismos multicelulares e unicelulares (CHASTON & DOUGLAS, 2012). Hoje, o entendimento da individualidade biológica mudou consideravelmente, uma vez que sistemas biológicos compostos de mais de um organismo não se encaixavam mais nas velhas definições (GILBERT *et al.*, 2012; DOUGLAS, 2018).

Com isso, tanto na zoologia quanto na fisiologia comparativa, os animais passaram a ser interpretados como composições ou complexos simbióticos. Esse paradigma já era bem aceito na protistologia, onde existem associações elaboradas entre eucariontes unicelulares e outros microrganismos, e também na botânica, pelas diversas associações conhecidas de raízes com fungos e bactérias diversas (GILBERT *et al.*, 2012; BORDENSTEIN & THEIS; 2015). Para os animais, esta era uma visão até recentemente pouco difundida e reservada para poucos grupos como esponjas-do-mar, corais, alguns insetos e vertebrados ruminantes.

Os conhecimentos nesse campo foram limitados por muitos anos apenas às contribuições dos microrganismos associados para a nutrição dos animais. No entanto, atualmente já existe um consenso

de que a microbiota pode ter influências muito mais profundas nos organismos multicelulares. Existem intrincadas redes de cooperação e interdependência entre as partes envolvidas nas mais variadas associações com os microrganismos e os animais (DOUGLAS, 2014; BORDENSTEIN & THEIS; 2015). A interlocução cada vez mais acentuada das diversas disciplinas voltadas aos elementos envolvidos deu origem a um novo campo de estudos: a multidisciplinar Ciência do Microbioma, que tem como o principal objetivo a compreensão das associações entre organismos nos diferentes níveis de organização biológica (BORDENSTEIN & THEIS; 2015). No entanto, a noção de que a microbiota desempenha outros papéis além do nutricional ainda é muito pouco difundida.

Objetivos

Logo, o presente trabalho teve como objetivo demonstrar o estado de conhecimento e as possibilidades de integração entre a fisiologia animal e a ciência do microbioma. Esta última, uma área do conhecimento em franca expansão, dada sua capacidade de integração com outras áreas do conhecimento já bem estabelecidas. Para além das discussões limitadas à nutrição animal e sistema digestivo, o intuito foi apresentar algumas

das fronteiras do conhecimento científico menos exploradas. Foi dada ênfase no papel desempenhado por microrganismos em aspectos do sistema imunológico, comportamento e nas respostas dos animais frente às mudanças ambientais que enfrentamos atualmente, demonstrando como esses microrganismos podem moldar profundamente a biologia animal.

Material e Métodos

O presente trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura científica pertinente sobre os efeitos dos microrganismos associados na biologia de metazoários. Para esta revisão bibliográfica foram utilizadas as ferramentas de busca das plataformas *Web of Science*, *PubMed*, *Scopus* e *Google Scholar*. Somente foram considerados artigos e capítulos de livros escritos na língua inglesa. Nas buscas foram empregados os termos e operadores booleanos: (1) *microbiome science AND animal* OR metazoa**; (2) *hologenome OR holobiont AND animal* OR metazoa**; (3) *animal behavi* AND microbiome*; (4) *conservation AND microbiome NOT plant**.

Desenvolvimento

A questão da terminologia

Para a melhor compreensão dessa área tão dinâmica é necessário a delimitação de conceitos importantes. O primeiro conceito é a *simbiose*. Esse termo foi originalmente criado por Albert Frank na década de 1870 para descrever adequadamente os líquens, uma associação entre algas e fungos recém-descoberta na época (DOUGLAS, 2018). No entanto, foi Heinrich Anton de Bary em 1879 que definiu melhor o conceito de simbiose como a “*convivência persistente entre diferentes espécies*” (OULHEN *et al.*, 2016). Houve algumas tentativas posteriores que tentaram restringir mais o termo para eliminar interações negativas como parasitismo (PRADEU, 2011), contudo a definição original ainda persiste (DOUGLAS, 1994; GILBERT *et al.*, 2012). Em contrapartida, por uma necessidade observada nos estudos de outros espécimes biológicos, o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina Ilya Ilyich Mechnikov, lançou as bases conceituais para a criação do termo *disbiose* (HOOKS & O’MALLEY, 2017). Esse conceito descreve um estado de desequilíbrio caracterizado por microrganismos associados que por algum motivo, seja uma doença ou distúrbio, se tornaram prejudiciais à saúde e bem-estar do organismo hospedeiro (HOOKS & O’MALLEY, 2017; DOUGLAS, 2018).

Com os avanços tecnológicos e a

consequente chegada da era genômica foi necessária a criação de novos termos e conceitos. Dois deles comumente encontrados são o *microbioma* e a *microbiota*. O primeiro implica o conjunto de microrganismos e seus genes que estão associados a um determinado organismo, enquanto o segundo se refere mais especificamente aos táxons microbianos associados (LEDERBERG & MCCRAY, 2001). Apesar da distinção entre os dois, é muito comum a sinonimização dos termos e sua utilização intercambiável (DOUGLAS, 2018), apesar de isso ser cada vez mais questionado (BERG *et al.*, 2020).

Outros conceitos importantes que têm sido foco de intensos debates são os termos *holobionte* e *hologenoma* (DOUGLAS & WERREN, 2016; THEIS *et al.*, 2016; ROSENBERG & ZILBER-ROSENBERG, 2011, 2018). O primeiro foi popularizado por Lynn Margulis, no início da década de 1990, para descrever e dar ênfase à associação persistente ao longo da história evolutiva dos parceiros simbiontes (DOUGLAS, 2018; BAEDKE *et al.*, 2020). Já o último encapsula aquilo proposto por Margulis e adiciona a dimensão do genoma, sendo então o conjunto formado pelo genoma do hospedeiro mais o genoma de todos os microrganismos associados. Este hologenoma serviria como a unidade de seleção, sobre a qual a evolução e seus

mecanismos agem (ROSENBERG & ZILBER-ROSENBERG, 2011, 2018; DOUGLAS, 2018).

A influência dos microrganismos na evolução dos metazoários

Estas associações parecem ser evolutivamente muito antigas. As principais hipóteses sobre o surgimento dos animais multicelulares colocam o advento da linhagem datando de aproximadamente 700 - 800 milhões de anos atrás (ERWIN, 2015; DOHRMANN & WÖRHEIDE, 2017), sendo que existe um razoável consenso que esponjas-do-mar (filo Porifera) seriam representantes atuais destes primeiros organismos (REDMOND & MCLYSAGHT, 2019). É interessante considerar que entre o surgimento do primeiro animal e o advento da primeira célula eucariótica existe um período de aproximadamente 2.2 bilhões de anos (MCFALL-NGAI *et al.*, 2013). Nesse tempo, as mais diversas interações entre os protistas que deram origem aos metazoários e microrganismos do meio, como arqueas, bactérias, vírus e até mesmo outros eucariontes, evoluíram. Estas interações variavam desde a simples predação até mesmo as simbioses obrigatórias, sendo que algumas delas perduram até hoje (GRUBER-VODICKA *et al.*, 2011; FLÓREZ *et al.*, 2015; ENGL *et al.*, 2017).

O estudo de coanoflagelados e a compreensão da microbiologia de Metazoa

Para melhor compreensão de como os microrganismos podem ter tido influência nos primórdios da evolução dos metazoários é necessário ter uma visão filogenética e olhar para o grupo irmão dos animais: uma pequena classe de eucariontes unicelulares chamada de *Choanoflagellata* (DAYEL & KING, 2014; BURKHARDT, 2015). Os coanoflagelados são protistas de vida livre que têm como principal característica a utilização de um flagelo para a geração de um fluxo de água que serve para filtração e captura de matéria orgânica particulada (DAYEL & KING, 2014). Geralmente têm hábitos solitários, porém em certas condições podem assumir formas coloniais complexas. Esta característica pode auxiliar na compreensão do possível papel das associações no surgimento da multicelularidade nos animais (BURKHARDT, 2015; BABONIS & MARTINDALE, 2016; LAUNDON *et al.*, 2019). Evidências experimentais a este respeito surgiram em estudos recentes (ALEGADO *et al.*, 2012). Foi observado que concentrações extremamente pequenas (da ordem de 10^{-17} M) de sulfonolipídios derivados da bactéria *Algoriphagus machipongonensis* (filo Bacteroidetes) têm a capacidade de

induzir a agregação das células e a formação de colônias do coanoflagelado *Salpincoeca rosetta*. Essa interação bactéria-coanoflagelado permitiu o levantamento de diversas novas hipóteses, suportando a ideia de que pode ter havido uma contribuição bacteriana significativa para a evolução da multicelularidade em Metazoa (ALEGADO *et al.*, 2012).

Essas interações são também observadas em outras entidades biológicas multicelulares, como os Fungi. Alguns fungos comestíveis como o *Agaricus bisporus*, o *champignon* comum, têm a morfologia de suas hifas alteradas na presença da bactéria *Pseudomonas putida* (RAINEY, 1991). Já outros fungos ascomicetos como *Candida albicans* respondem à presença de *Pseudomonas aeruginosa* adotando uma forma unicelular de levedura ao invés da forma multicelular filamentosa, que é altamente vulnerável a alguns metabólitos secundários produzidos por essa bactéria (MORALES *et al.*, 2013). Portanto, estas observações mostram que a associação com microrganismos tem a capacidade de alterar a morfologia de outros organismos e podem ter contribuído para o surgimento de formas multicelulares.

Microrganismos associados e a fisiologia animal

No contexto da nutrição animal, sabe-se que os simbiossiontes são responsáveis pela síntese de compostos diversos, que é o papel mais tradicionalmente associado a microbiota. Por exemplo: são responsáveis pela produção de enzimas específicas para degradação de substratos recalcitrantes, como a celulose no caso de ruminantes e cupins (HESS *et al.*, 2011; SCHARF & PETERSON, 2021), síntese de vitaminas (MAI *et al.*, 2010; BLOW *et al.*, 2020), carboidratos (KOPP *et al.*, 2015), lipídios e outros metabólitos (HUANG *et al.*, 2020). Além disso, em certos animais a microbiota é tão importante que pode compor até mesmo 35% da biomassa do hospedeiro, como é o caso de algumas espécies de esponjas-do-mar (HENTSCHEL *et al.*, 2012).

No entanto, conforme a linhagem dos metazoários foi se diversificando, as interações animais-microrganismos também se multiplicaram e passaram a influenciar os organismos hospedeiros em outros diversos níveis de organização (ROSENBERG *et al.*, 2010; MCFALL-NGAI *et al.*, 2013; GILBERT *et al.*, 2012). Assim, deixaram de apenas servir de alimento e passaram a assumir outras funções igualmente importantes. Hoje, há uma certa compreensão de que o microbioma pode atuar sobre o organismo hospedeiro de duas maneiras distintas (Fig. 1) (DOUGLAS, 2018): 1) substituindo funções metabólicas

que foram perdidas durante a diversificação da linhagem dos animais, como por exemplo a síntese de alguns aminoácidos, enzimas e vitaminas; 2) modulando ativamente redes de sinalização do hospedeiro e por consequência influenciando na homeostase do animal.

Interações entre o sistema imune e a microbiota

A nossa compreensão tradicional do sistema imune foi pautada por muito tempo por uma dicotomia, com dois termos antagônicos: o *self* (aquilo que é próprio,

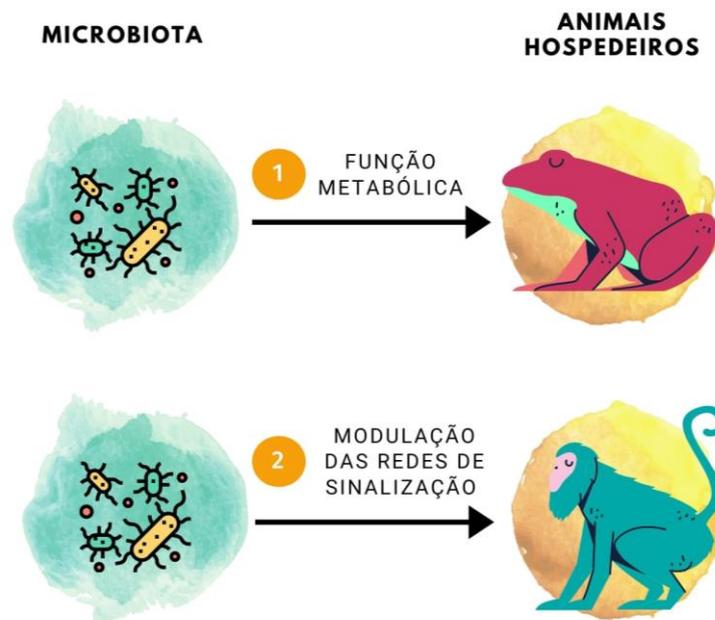


Figura 1 – As duas principais formas de interação entre microrganismos e animais. A primeira diz respeito à função metabólica desempenhada pelos microrganismos associados, enquanto a segunda refere-se às influências destes em diversas redes de sinalização dos animais. Baseado em Douglas (2018).

relativo ao indivíduo) e o *non-self* (não-próprio, tudo que é externo ao indivíduo). Juntos, formariam um princípio fundamental e organizador da vida no planeta (TSUTSUI, 2004). Foi essa visão, construída a partir de diversas investigações ao longo dos últimos dois séculos, que tornou possível o desenvolvimento da nossa compreensão sobre o sistema imune da nossa espécie e de outros organismos, além

do entendimento dos mecanismos de doenças, medicamentos, vacinas e tratamentos (TSUTSUI, 2004; MEDZHITOV, 2013; SANABRIA *et al.*, 2010).

Entretanto, atualmente essa visão tem apresentado certas limitações (PRADEU & CAROSELLA, 2006). Já existe uma grande quantidade de evidências suportando a ideia de que o sistema imune de um animal também é produto das

múltiplas interações desse organismo com seus microrganismos associados (AYRES & SCHNEIDER, 2012; MCDERMOTT & HUFFNAGLE, 2013; PETERSEN & OSVATIC, 2018). Das diversas descobertas recentes tendo o microbioma e o sistema imune como plano de fundo, dois tópicos se destacam, sendo eles a modulação da resposta mediada pela microbiota e a visão de que os microrganismos podem atuar como um segundo sistema imune dos animais.

Modulação da resposta imune pela microbiota

Nos últimos anos acumularam-se evidências que suportam a hipótese de que os microrganismos associados têm a capacidade de regular a função imunológica do seu hospedeiro, promovendo ou diminuindo uma determinada resposta imunológica de acordo com o contexto (KOROPATNICK *et al.*, 2004; OHNMACHT *et al.*, 2011). Um estudo que ilustra esse princípio foi feito por Ivanov e colaboradores (2009), que mensurou as diferenças nas respostas imunes de camundongos da mesma linhagem (C57BL/6) oriundos de dois biotérios diferentes: *Taconic Farm* e *Jackson Laboratory*. Neste estudo, foi medido o número de células da imunidade

adaptativa, mais especificamente a população de linfócitos presentes na parte terminal do intestino delgado desses animais.

Esta investigação demonstrou que apesar de pertencerem à mesma linhagem, os camundongos destes dois biotérios tinham níveis de linfócitos diferentes. Os linfócitos T_{h17} , uma subpopulação envolvida principalmente com atividades pró-inflamatórias, estavam muito mais elevados em animais da *Taconic Farm* do que nos do *Jackson Laboratory*. Foi verificado que o principal motivo dessa diferença se devia a presença de um tipo específico de bactérias encontradas em maiores proporções no sistema digestivo de camundongos da *Taconic Farm*, que são as *Bactérias Filamentosas Segmentadas* (Fig. 2). A adesão dessas bactérias às células epiteliais intestinais induz a produção de uma proteína, a soro amilóide A (SAA), importante no processo de diferenciação celular dos linfócitos T_{h17} (FLANNIGAN & DENNING, 2018).

Estas relações podem ser até mais complexas. Curiosamente, nestes estudos foi verificado também que estes efeitos são balanceados pelo papel anti-inflamatório desempenhado por uma outra subpopulação de linfócitos T reguladores, os T_{reg} (IVANOV *et al.*, 2009). Além disso, essa subpopulação por sua vez está sob influên-

cia direta de outros tipos de bactérias do sistema digestivo, como *Bacteroides fragilis* (MAZMANIAN *et al.*, 2008; DOUGLAS, 2018). Estas secretam ácidos graxos de

cadeia curta, muito importantes na comunicação entre hospedeiro e microbiota, causando a diferenciação de células precursoras em linfócitos T reguladores.

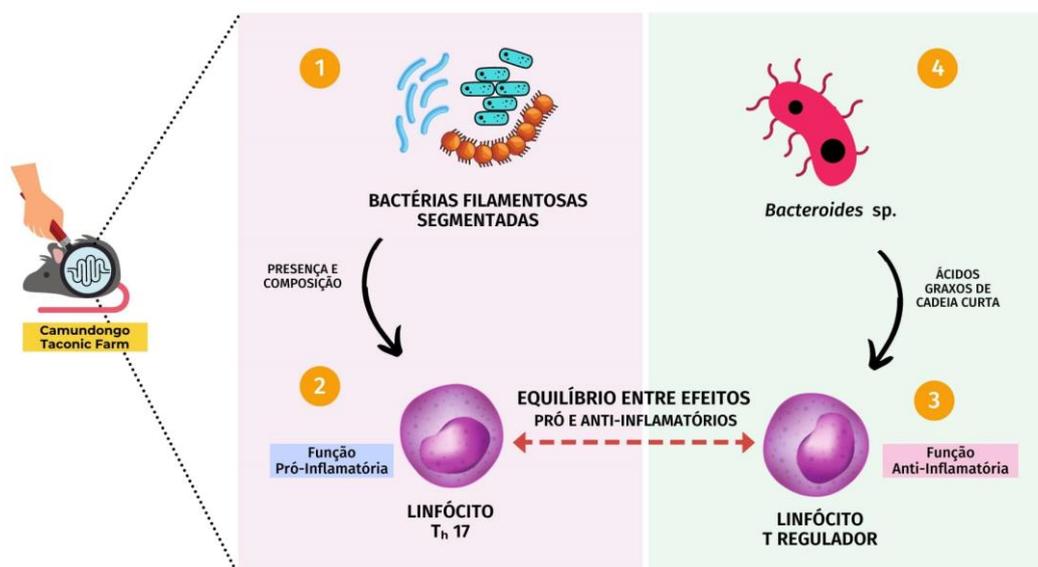


Figura 2 – Camundongos podem possuir bactérias que modulam a resposta imune de formas específicas. As bactérias filamentosas segmentadas atuam sobre as populações de Linfócitos Th17 (função pró-inflamatória), enquanto *Bacteroides* sp. atuam sobre Linfócitos T reguladores (função anti-inflamatória).

A maturação do sistema imunológico e os microrganismos associados

Além de atuar na modulação da resposta imune, os microrganismos podem ser também indispensáveis na maturação do sistema imunológico de seus hospedeiros (BAUER *et al.*, 2006; TIBBS *et al.*, 2019). Isso tem começado a ser estudado para mamíferos (XIMENEZ & TORRES, 2017), contudo algumas evidências interessantes já surgiram em investigações

do sistema imunológico de outros grupos, como é o caso dos artrópodes.

Em insetos, foi verificado que a mosca Tsé-Tsé (*Glossina* sp.), também conhecida como mosca-do-sono, depende da simbiose com a bactéria *Wigglesworthia glossinidia* para a maturação adequada de seu sistema imune e a consequente manutenção da homeostase imunológica (WEISS *et al.*, 2011). Isso foi demonstrado ao injetar uma solução da bactéria *Escherichia coli* em moscas tratadas previamente com antibióticos e que,

portanto, não possuíam a *Wigglesworthia glossinidia* (Fig. 3).

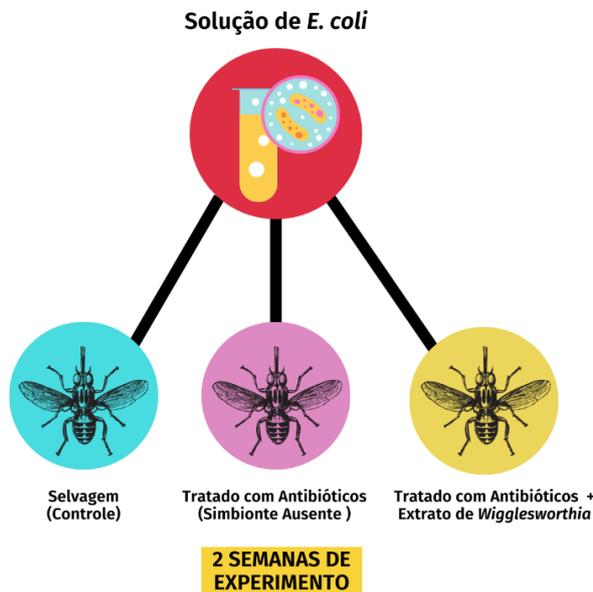


Figura 3 – Design experimental de Weiss e colaboradores (2011). Três grupos de moscas tsé-tsé (*Glossina* sp.) foram submetidas a um desafio imunológico onde foi injetada uma solução contendo bactérias *Escherichia coli*. As moscas foram estudadas ao longo de duas semanas de experimentação.

Foi verificado que sem o simbionte várias funções imunológicas essenciais foram prejudicadas, como a capacidade de cicatrização e os níveis de hemócitos, afetando as taxas de sobrevivência. Por outro lado, um resultado notável é que insetos tratados com antibióticos, mas que recebiam um extrato de *Wigglesworthia glossinidia* apresentaram respostas mais próximas ao de moscas normais, demonstrando a importância desse simbionte na correta maturação do sistema imunológico desses artrópodes.

A microbiota como um segundo sistema imune dos animais

Os microrganismos associados também podem ser considerados um subconjunto de um sistema defensivo global dos animais, já que podem desempenhar papéis cruciais na defesa contra patógenos (KONG & SEGRE, 2011; FUJIMURA *et al.*, 2014; FRAUNE *et al.*, 2015; GREENSPAN *et al.*, 2019). Isso é visto principalmente na produção de compostos tóxicos para inimigos naturais do hospedeiro, como é o caso de alguns parasitas e microrganismos patogênicos. Esse tipo de proteção mediada pela microbiota é bem descrito principalmente para organismos marinhos, geralmente sésseis como esponjas, corais, anêmonas, moluscos e ascídias, dentre outros. Já em ambiente terrestre, a produção de metabólitos protetores é bem documentada em artrópodes, mas pode ser encontrada em diversos animais, incluindo vertebrados (OLIVER *et al.*, 2014; revisão em FLÓREZ *et al.*, 2015 e DOUGLAS, 2018).

Tanto a associação microrganismos-hospedeiros, quanto a produção desses metabólitos protetores podem se dar de diversas formas. Porém, de modo geral podemos agrupar essas associações em dois tipos diferentes seguindo o proposto por Douglas (2018): 1) a

associação do animal com parceiros microbianos específicos que têm a capacidade de biossíntese de um ou múltiplos compostos; 2) a associação do animal com uma comunidade de microrganismos de composição complexa e com capacidades de biossíntese de compostos igualmente variada.

O primeiro tipo de proteção é bem ilustrado em um trabalho de Jaenike e colaboradores (2010), que teve como objetivo o estudo da simbiose entre as moscas-de-frutas *Drosophila neotestacea* e

bactérias simbiotes do gênero *Spiroplasma* sp. contra nematódeos parasitas do gênero *Howardula* sp. Estes parasitas invadem o sistema reprodutivo dos insetos causando uma redução drástica na quantidade de ovos produzidos e, portanto, um enorme impacto na quantidade de descendentes do organismo (Fig. 4A e 4B). Em comparação, quando essas moscas estão associadas com as bactérias *Spiroplasma* sp. a sua fertilidade não é afetada quando infectadas pelo nematódeo (Fig. 4B).

A)



B)

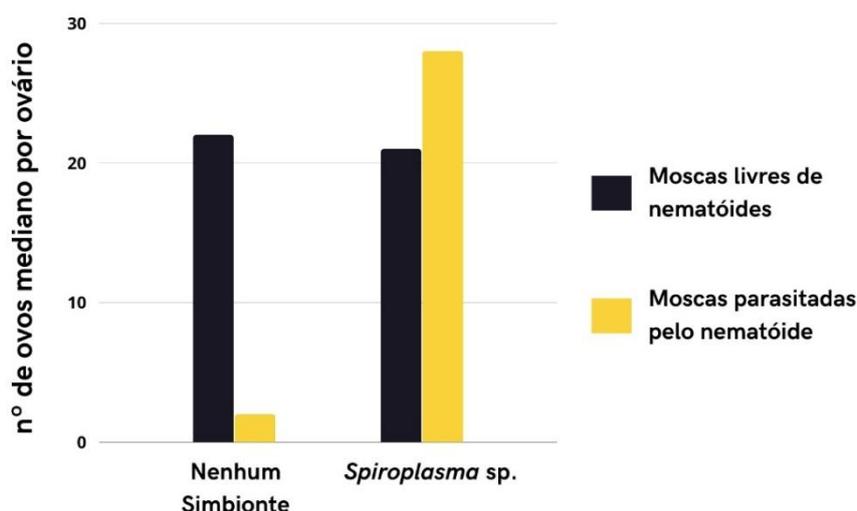


Figura 4 – A – Na infecção causada por nematódeos do gênero *Howardula* sp. os parasitas causam uma drástica diminuição da fertilidade das moscas *Drosophila neotestacea*. B – Comparação entre o número de ovos produzidos pelas moscas parasitadas e não parasitadas desprovidas de simbiotes (tratamento com antibióticos) e moscas contendo o simbiote *Spiroplasma* sp. Baseado em Jaenike *et al.* (2010).

Recentemente o mecanismo por trás dessa proteção foi elucidado (HAMILTON *et al.*, 2016). Quando ocorre uma infecção causada pelo nematódeo parasita e *Drosophila neotestacea* está em associação com a *Spiroplasma* sp., as bactérias produzem uma proteína

denominada *RIP* (*ribosome-inactivating protein*). Esta age como um composto protetor, com a função principal de inativação dos ribossomos do parasita, impedindo assim a síntese de novas proteínas e resultando no aumento da infecção (Fig. 5).

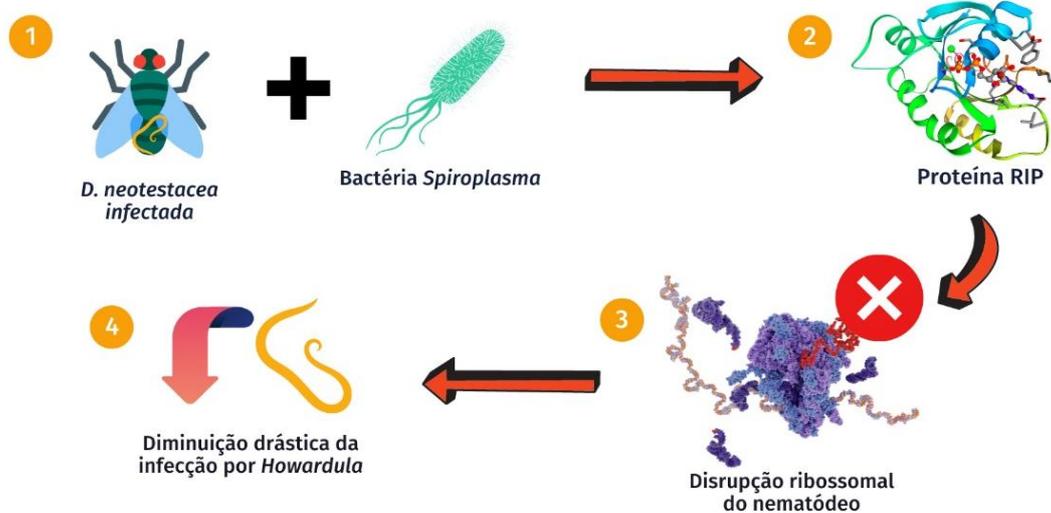


Figura 5 – Esquema geral dos mecanismos moleculares por trás da proteção mediada pelas bactérias simbiotes *Spiroplasma* sp. frente a infecção dos nematódeos. A bactéria produz uma proteína que causa a interrupção da síntese de proteínas nos parasitas, resultando na diminuição da infecção.

Influências do microbioma no comportamento animal

O comportamento pode ser caracterizado como “ações realizadas em resposta a estímulos ambientais e/ou em resposta ao estado interno do animal” (DOUGLAS, 2018). Essa definição nos leva a uma visão tradicional do comportamento, onde as ações do animal podem ser

unicamente um reflexo das funções do sistema nervoso, imunológico e endócrino do próprio organismo. Contudo, hoje nós temos evidências que expandem essa visão, englobando também os microrganismos associados como importantes moduladores do comportamento (EZENWA *et al.* 2012; DOUGLAS, 2015).

Não são raras as manipulações do comportamento animal por outros

organismos. Isso é bem caracterizado principalmente no caso dos patógenos, como é o caso dos fungos parasitas do gênero *Cordyceps* sp. que infectam diversas espécies de insetos alterando seu comportamento (SHANG *et al.* 2015). No caso de algumas formigas, por exemplo, o inseto infectado adquire a tendência de se afastar da colônia e se deslocar até lugares elevados que irão favorecer a dispersão dos esporos do parasita (HUGHES *et al.* 2011). Então, diante disso é possível levantar o seguinte questionamento: *se microrganismos parasitas têm a capacidade de influenciar o comportamento do seu hospedeiro, os microrganismos associados também teriam essa capacidade?*

Hoje, diversos estudos apontam que o microbioma de um animal tem a capacidade de modular múltiplos traços comportamentais, principalmente quando se trata dos microrganismos associados ao sistema digestivo. Mais especificamente há três áreas que estão em constante expansão: a manipulação do comportamento alimentar, o Eixo Microbioma-Intestino-Cérebro e a Comunicação Animal com ênfase na hipótese da Fermentação.

A manipulação do comportamento alimentar pela microbiota

O comportamento alimentar com-

preende o conjunto de ações que um determinado organismo realiza em busca de nutrição. Tradicionalmente, ao longo de décadas, esse comportamento sempre foi investigado sem uma referência direta às influências microbianas sobre essas ações. Contudo, várias linhas de evidências recentes demonstram um amplo consenso de que a microbiota intestinal desempenha um papel importante nessa modulação. De forma geral, o microbioma pode atuar consumindo ou produzindo nutrientes que irão refletir no estado nutricional do animal e, por consequência, no comportamento alimentar. Mas, além disso, pode também agir mais diretamente sobre o comportamento alimentar, através da modulação direta ou indireta de redes de sinalização do hospedeiro, tais como nos mecanismos de saciedade (DOUGLAS, 2018 – Fig. 6).

Essas influências da microbiota foram demonstradas em uma série de experimentos que mensuraram o impacto da microbiota intestinal no consumo alimentar de camundongos (VIJAY-KUMAR *et al.*, 2010). Nestes estudos foram comparados um grupo de camundongos “selvagens” (*Wild-Type*) com outros que possuíam o gene que codifica para o *Toll-like receptor 5* desativado (*Toll-like receptor Knockout*, ou *KO*). Esse gene nocauteado codifica um importante receptor envolvido em diversas respostas imunes, principal-

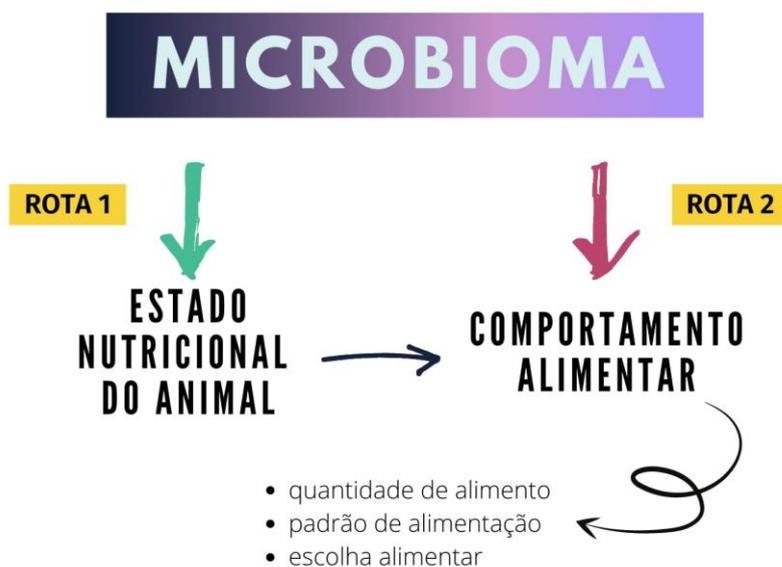


Figura 6 – As duas rotas principais pelas quais os microrganismos residentes podem influenciar o comportamento alimentar de um animal. A Rota 1 compreende alterações no estado nutricional, enquanto a Rota 2 refere-se aos impactos diretos nas redes de sinalização animal e a consequente manipulação do comportamento. Baseado em Douglas (2018).

mente naquelas envolvendo o reconhecimento da *flagelina*, uma proteína presente no flagelo de vários grupos de bactérias (MIAO *et al.*, 2007). Logo, a ausência desse

receptor implica que os camundongos *KO* possuíam uma microbiota intestinal completamente distinta da microbiota intestinal saudável presente nos *Wild-Type* (Fig. 7).

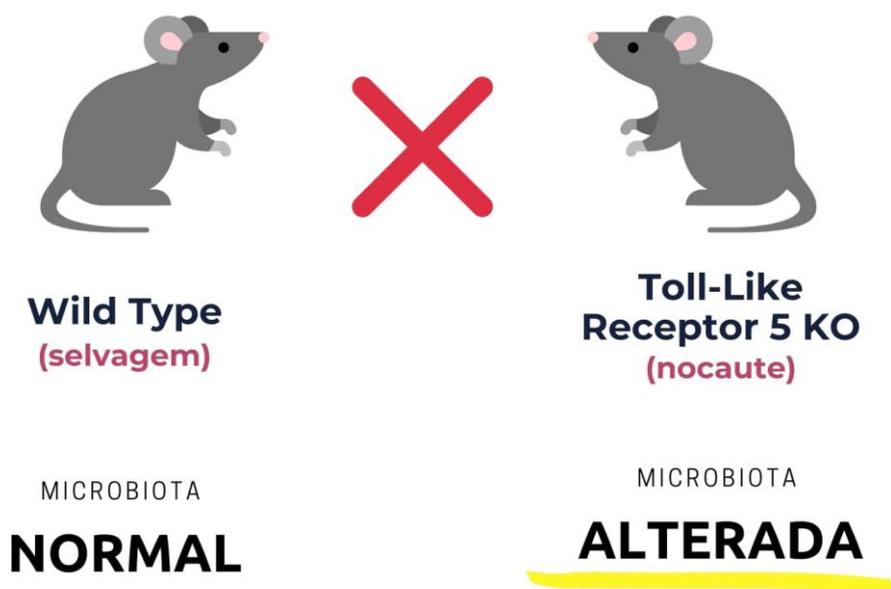


Figura 7 – Design experimental de Vijay-Kumar *et al.* (2010). Foi comparado o consumo alimentar entre dois tipos distintos de camundongos: selvagens (microbiota normal) e nocautes para o gene Toll-Like Receptor 5 (microbiota alterada).

No primeiro experimento deste estudo foi simplesmente comparada a quantidade de alimento ingerido entre os dois grupos (Fig. 8A). Foi possível observar que enquanto os camundongos *Wild-Type*

apresentaram um consumo alimentar próximo daquilo considerado normal, os camundongos *KO* apresentaram um consumo alimentar aumentado aberrante, caracterizado como hiperfagia (Fig. 8B).

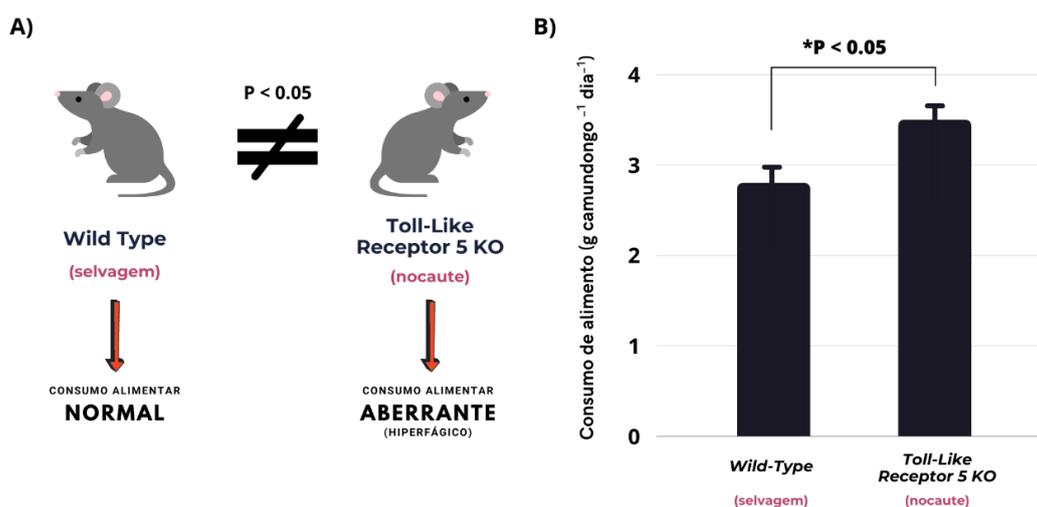


Figura 8 – A – Camundongos Wild-Type apresentaram um comportamento alimentar normal enquanto os camundongos KO tiveram um comportamento hiperfágico. B – Comparação do consumo alimentar diário pelo peso dos animais (g camundongo⁻¹ dia⁻¹), mostrando que camundongos KO ingeriram uma quantidade de alimento significativamente superior aos Wild-Type. Baseado em Vijay-Kumar *et al.* (2010).

No segundo experimento, o intuito foi demonstrar que a microbiota alterada dos camundongos *KO* era a principal causadora do comportamento aberrante observado (Fig. 9A). Para isso, os dois grupos de camundongos foram tratados com antibióticos ao longo de seis semanas para a eliminação da microbiota intestinal. Passado o período, foi visto que o comportamento hiperfágico antes observado nos camundongos *KO* foi completamente abolido e os dois grupos passaram a apresentar um comportamento alimentar bastante semelhante (Fig. 9B).

O terceiro e último experimento serviu como uma contraprova. Neste procedimento, com o objetivo de estabelecer uma relação de causalidade entre a microbiota intestinal alterada dos camundongos *KO* e o comportamento hiperfágico observado nos mesmos, foi feita uma transferência dessa microbiota para camundongos *Wild-Type* desprovidos de microbiota. Como esperado, foi visto que os camundongos que receberam essa comunidade de microrganismos disbiótica apresentaram o mesmo comportamento aberrante hiperfágico já descrito para os

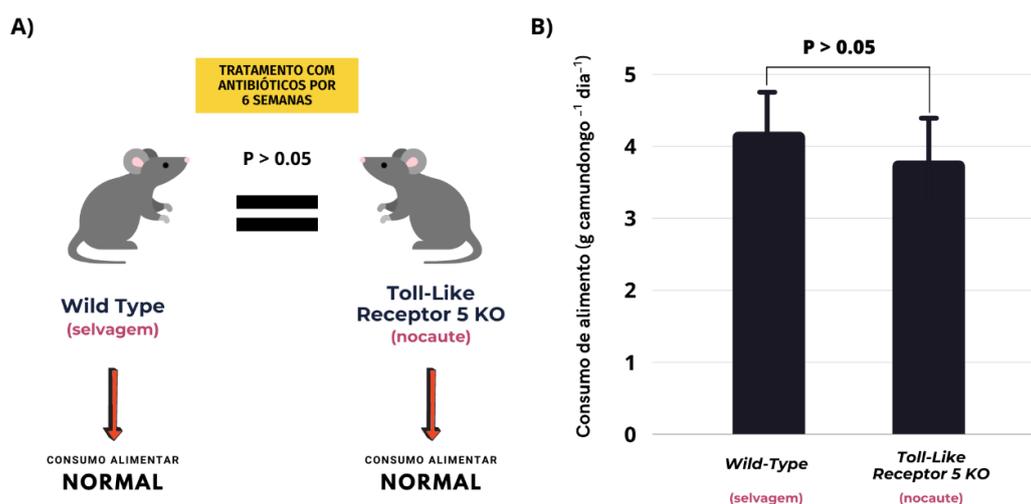


Figura 9 – A - Após tratamento com antibióticos os camundongos selvagens e os camundongos nocaute apresentaram o mesmo tipo de comportamento, caracterizado como normal. B - Comparação do consumo alimentar diário pelo peso dos animais (g camundongo⁻¹ dia⁻¹), onde é possível notar que os dois grupos de animais ingeriram quantidades semelhantes de alimento. Baseado em Vijay-Kumar *et al.* (2010).

camundongos *KO*, indicando que a microbiota intestinal pode desempenhar um papel importante na modulação da quantidade de alimento ingerida (Fig. 10).

As relações entre o Eixo Microbioma-Intestino-Cérebro e a Saúde Mental

Dentro desse contexto de manipulação do comportamento animal, um outro tópico que vem ganhando muita atenção diz respeito aos avanços feitos na compreensão do *Eixo Microbioma-Intestino-Cérebro*. Dentro desse arcabouço teórico é possível explicar parte das diversas influências dos microrganismos associados em vários comportamentos complexos de mamíferos (ALLEN *et al.*, 2016; MARTIN *et*

al., 2018; MORAIS *et al.*, 2020).

O Eixo Intestino-Cérebro já era bem conhecido da ciência, tendo sido estudado extensivamente ao longo dos últimos 60 anos (DOUGLAS, 2018), sendo importantíssimo para a integração de toda a fisiologia animal, já que regula uma das necessidades básicas da vida, a obtenção de nutrientes. Contudo, houve uma expansão recente do conhecimento ao se adicionar a dimensão microbiana nesse eixo. Através dessa nova visão do funcionamento do organismo foi possível constatar influências da microbiota no estado emocional, na saúde mental e desordens psiquiátricas (RHEE *et al.*, 2009; OSADCHIY *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2020) e no aprendizado e memória (NOVOTNÝ *et al.*, 2019; LEGER & MCFREDERICK; 2020),

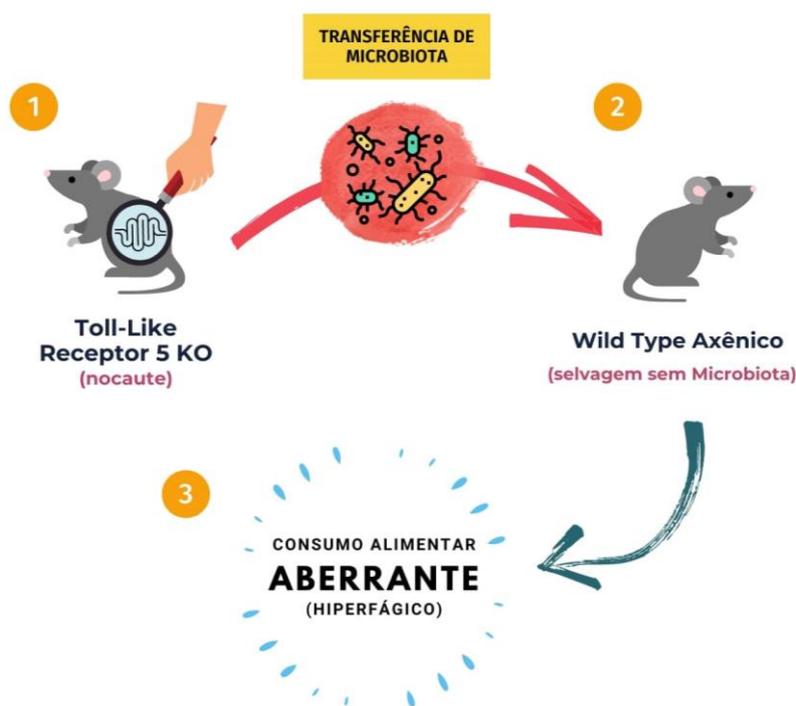


Figura 10 – Transferência de microbiota intestinal entre grupos de camundongos. Foi observado nesse experimento que a microbiota alterada dos camundongos KO era responsável pelo comportamento hiperfágico desses animais, uma vez que ela promoveu o mesmo tipo de comportamento aberrante em camundongos Wild-Type desprovidos de microbiota. Baseado em Vijay-Kumar *et al.* (2010).

dentre outros aspectos.

A compreensão mais básica do funcionamento do Eixo Microbioma-Intestino-Cérebro é representada na Fig. 11. Nela é possível observar que o cérebro pode atuar sobre o intestino através de duas vias principais bastante conhecidas: o Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e o Nervo Vago, que funciona como uma via bidirecional. Logo, o cérebro atua diretamente sobre as funções intestinais, que por sua vez se refletem na microbiota intestinal do organismo. Os microrganismos associados respondem às mudanças através de metabólitos que irão atuar diretamente

sobre a mucosa intestinal ou irão chegar ao cérebro através da circulação, atravessando a barreira hematoencefálica. Desta forma, podem agir sobre comportamentos complexos relacionados com a memória, aprendizado, tomada de decisões e humor, além das interações sociais (MONTIEL-CASTRO *et al.*, 2013).

Estudos que buscam compreender os detalhes desse Eixo e suas influências no comportamento humano enfrentam algumas dificuldades, uma vez que a experimentação deve ser limitada por questões éticas. Assim, parte deles se utiliza de métodos não-invasivos como tomogra-

EIXO MICROBIOMA-INTESTINO-CÉREBRO

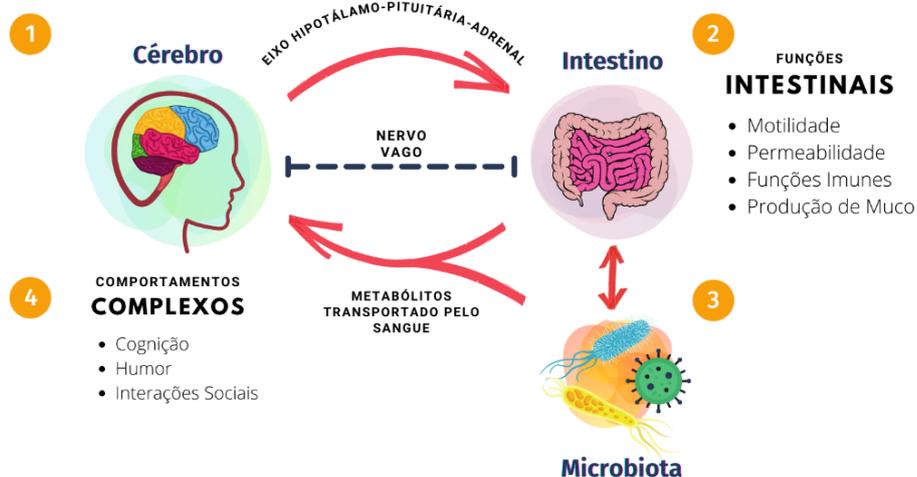


Figura 11 – O Eixo Microbioma-Intestino-Cérebro. O cérebro atua sobre as funções intestinais que por sua vez influenciam a microbiota intestinal. Através da produção de metabólitos, esta então atua sobre o intestino e o cérebro, influenciando diversos comportamentos complexos.

fias computadorizadas, aplicações de entrevistas, questionários e exames de urina. Outros medem o impacto de manipulações diretas da microbiota humana, como por exemplo a administração de prebióticos, substratos específicos que favorecem certos grupos microbianos, e probióticos, cepas de microrganismos vivos específicos que irão povoar o sistema digestivo. Uma investigação que ilustra bem essa abordagem consistiu em um estudo duplo cego de curta duração com 55 voluntários (MESSAOUDI *et al.*, 2011). Nesse experimento, foram administrados probióticos conhecidos previamente, compostos por *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum*. Através de

questionários que avaliavam a percepção da capacidade de lidar com situações de estresse e exames dos níveis de cortisol presente na urina dos voluntários, foi visto que os probióticos melhoram todas as variáveis medidas. Houve inclusive uma diminuição dos níveis de cortisol livre, um hormônio relacionado com as vias de resposta ao estresse.

Entretanto, muitas dessas investigações ainda estão em fases iniciais, assim como nossa compreensão de como os microrganismos podem influenciar diretamente e indiretamente comportamentos complexos em humanos. Ainda são necessários muitos estudos antes de ser possível determinar que uma composição microbiana particular seja melhor que outra

no sentido de uso como tratamento clínico para distúrbios como ansiedade, depressão, autismo e outros transtornos (RHEE *et al.*, 2009, MESSAOUDI *et al.*, 2011).

Comunicação Animal e a Microbiota: A Hipótese da Fermentação

Outra dimensão das influências dos microrganismos no comportamento animal advém de estudos na área das interações sociais, mais especificamente na comunicação entre indivíduos da mesma espécie (ARCHIE & THEIS, 2011; EZENWA & WILLIAMS, 2014; NOONAN *et al.*, 2019). Nesse contexto, surge uma nova interpretação de uma hipótese já bem conhecida, a *Hipótese da Fermentação*. Dentro dessa hipótese, é defendido que os odores utilizados na comunicação animal, principalmente de mamíferos que dependem fortemente do olfato, são metabólitos gerados a partir dos processos fermentativos da microbiota (EZENWA & WILLIAMS, 2014; LECLAIRE *et al.*, 2017; ZHOU *et al.*, 2021).

Essas substâncias em sua grande maioria são ácidos carboxílicos voláteis originados a partir da fermentação de substratos de origem animal, como lipídios, proteínas e carboidratos. Como a composição microbiana de cada indivíduo é única, o perfil fermentativo gerado pela

microbiota do animal, e, portanto, seu odor também será único. Além disso, organismos que pertencem à ordem Carnivora tem a peculiaridade de possuir dobras de tegumento chamadas glândulas anais (GORMAN & TROWBRIDGE, 1989), onde acumula-se uma grande diversidade de microrganismos, desde arqueas e bactérias à eucariontes como fungos e protistas. Os primeiros estudos sobre a hipótese da fermentação datam da década de 1970, quando Martin L. Gorman (1976) publicou as primeiras investigações sobre as interações sociais do mangusto-indiano (*Herpestes auropunctatus*). O pesquisador constatou que secreções e odores oriundos das glândulas anais desses animais eram importantes para identificação individual, interações sociais e delimitação de território (GORMAN, 1976).

Contudo, recentemente houve uma expansão dessa hipótese no sentido de que este perfil fermentativo único também fosse explorado a fim de obter informações sobre as condições fisiológicas do próprio animal hospedeiro. Estes perfis olfativos trariam então o status reprodutivo, a saúde geral, o sexo e idade/estágio de desenvolvimento dos indivíduos, além do reconhecimento de prole (THEIS *et al.*, 2012; 2013; DOUGLAS *et al.*, 2018). Esta hipótese foi parcialmente demonstrada em uma série de estudos feitos com duas

espécies de hienas, a *Hyaena hyaena* e a *Crocuta crocuta* (Fig. 12) (THEIS *et al.*, 2012, 2013), e com o texugo-europeu, *Meles meles* (NOONAN *et al.*, 2019). Nesses trabalhos foi observado que o perfil fermentativo individual de cada animal

pode funcionar como um indicador confiável do estado de reprodução das fêmeas, do sexo, da idade e da identidade individual e de grupo, demonstrando a importância das comunidades microbianas associadas na comunicação desses animais.

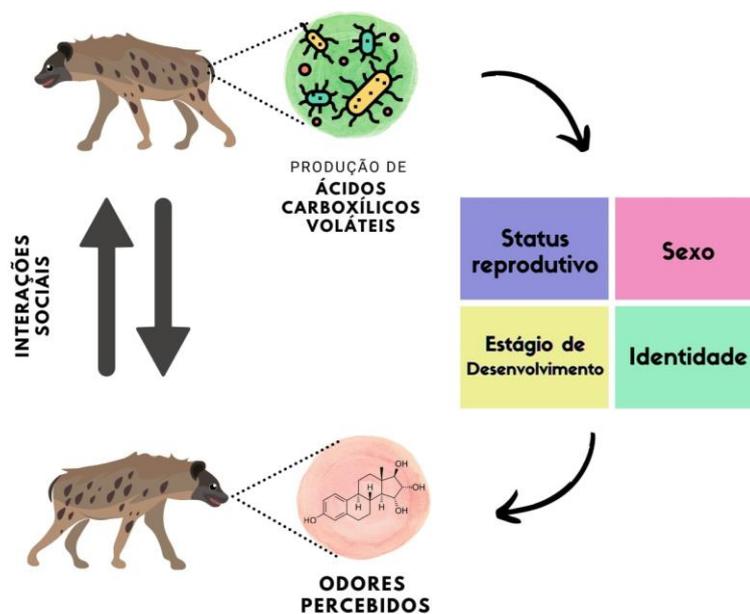


Figura 12 – Algumas interações sociais são mediadas pelo perfil fermentativo único gerado pela microbiota associada às glândulas anais de hienas. Os ácidos carboxílicos voláteis servem como indicadores de diversas características do hospedeiro e são percebidos por outros membros da espécie.

A microbiologia de Metazoa no contexto do Antropoceno

O impacto gerado pelas atividades humanas no planeta Terra foi formalizado como uma nova era geológica denominada *Antropoceno* (CRUTZEN, 2002). Nela, a biodiversidade passou a enfrentar obstáculos de proporções antes desconhecidas, como a massiva e rápida

fragmentação e perda de habitats e a extinção de diversas espécies selvagens (PIEVANI, 2014). Diversos estudos que se debruçam sobre essas questões têm apontado a necessidade de reconhecer o papel do microbioma como um componente essencial para uma explicação mais completa e/ou preditiva sobre as respostas desses organismos ao ambiente em mudança (GILLINGS & PAULSEN, 2014;

TREVELLINE *et al.*, 2018; ZHU & PENUELAS, 2020). De maneira mais abrangente, os estudos apontam que influência dos microrganismos associados pode acontecer no processo de fragmentação e perda de habitats; e na relação entre extinções e o cativeiro.

O microbioma e a degradação de habitats

A degradação ou perturbação de seus habitats naturais é um problema que afeta diretamente a aptidão biológica dos organismos. Existem diversos estudos que mostram que ambientes considerados subótimos têm a capacidade de alterar o microbioma dos habitantes (BAHRNDORFF *et al.*, 2016; WEST *et al.*, 2018), como já foi documentado em primatas (AMATO *et al.*, 2013), anfíbios (PREUSS *et al.*, 2020), roedores (LAVRINIENKO *et al.*, 2018) e aves (WU *et al.*, 2018).

Um exemplo disso é o macaco colobo-vermelho, endêmico das florestas do arquipélago de Zanzibar, na Tanzânia. Os impactos da degradação do habitat desses primatas são tão extremos que já começam a se refletir no futuro da espécie. Um trabalho comparando o microbioma das populações desses macacos (BARELLI *et al.*, 2015) constatou que aqueles de ambientes perturbados por ação humana perderam

parte da microbiota necessária para a metabolização de xenobióticos (*viz.* qualquer substância estranha ao organismo, como uma toxina, por exemplo) comuns na sua dieta folívora. Logo, essa perda de metabolização afeta diretamente a aptidão biológica desses primatas e conseqüentemente se traduz na redução da população de animais já criticamente ameaçados de extinção (Fig. 13) (IUCN, 2021).

A degradação de habitats afeta não apenas mamíferos e seu microbioma intestinal, mas também diretamente estas relações em outros grupos, como no caso do microbioma cutâneo de anfíbios. Para os anfíbios, esta microbiota é vital para a manutenção da homeostase do organismo, principalmente no que diz respeito à imunidade e proteção contra patógenos e predadores (revisão em JIMÉNEZ & SOMMER, 2017). Esses organismos dependem da estruturação do habitat e dos reservatórios microbianos do ambiente para a reposição daqueles normalmente associados à pele (LOUDON *et al.*, 2014; JIMÉNEZ & SOMMER, 2017). Em um extensivo trabalho feito com uma espécie brasileira, foi demonstrado que sapos-folha (*Proceratophrys boiei*) habitantes de florestas fragmentadas e contínuas apresentavam diferentes indicadores de diversidade da microbiota cutânea (ASSIS *et*

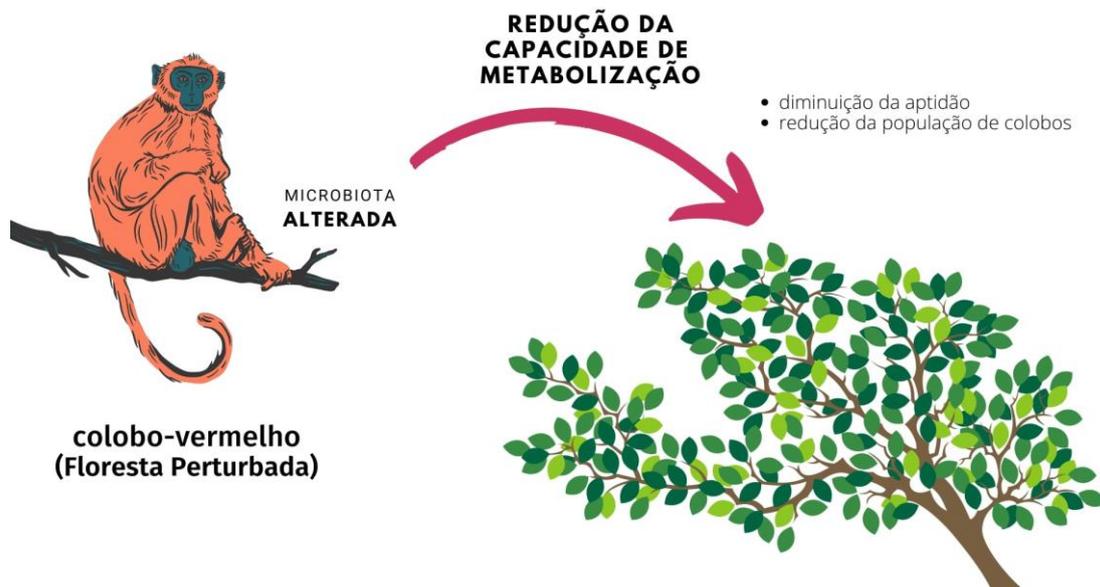


Figura 13 – Os macacos colobos-vermelhos de florestas perturbadas na Tanzânia possuem uma microbiota com capacidade de metabolização de toxinas diminuída. Isso é um dos fatores que ameaçam a sobrevivência dessa espécie na natureza.

al., 2020). Populações que habitavam áreas degradadas, e, portanto, mais suscetíveis a poluição, estressores e mudanças nos regimes hídricos e térmicos, tinham uma

diversidade microbiana maior do que as populações de florestas contínuas (Fig. 14).

Os resultados apontam que essas diferenças se devem principalmente às

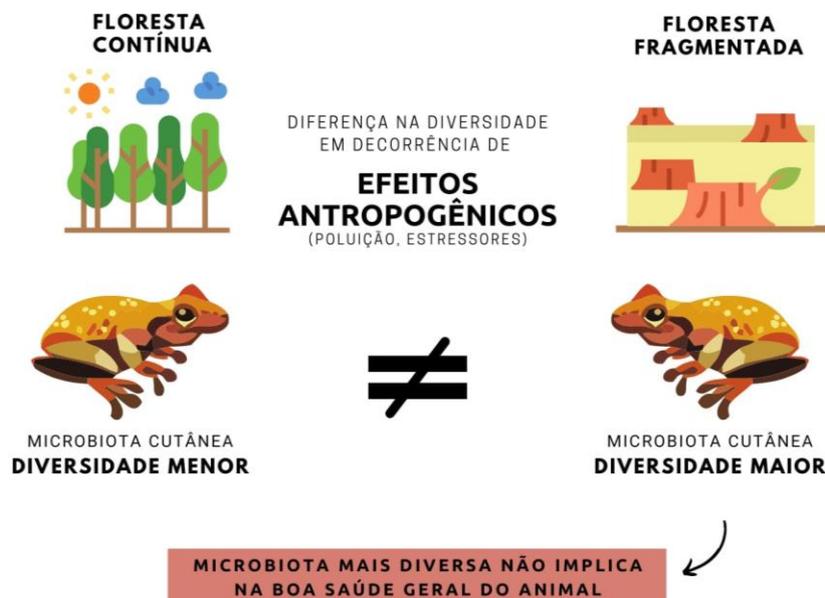


Figura 14 – A microbiota de populações de sapo-folha (*Proceratophrys boiei*) divergem dependendo do ambiente. Foi observada uma diversidade microbiana menor em anfíbios de áreas contínuas em relação àqueles de áreas fragmentadas. Contudo, essa maior diversidade não implica na boa saúde geral do animal.

características do hospedeiro (ASSIS *et al.*, 2020). Desta forma, é necessária uma interpretação desses resultados a partir da visão funcional da comunidade microbiana associada, já que uma maior diversidade pode ser um reflexo de um estado de disbiose, o que já foi visto também para outras espécies, como para o sapo-de-montanha *Lithobates vibicarius* (JIMÉNEZ *et al.*, 2020). Portanto, uma microbiota mais diversa não necessariamente implica na boa saúde geral do animal, visto que sua composição é mantida pela fina regulação mediada pelo sistema imune do hospedeiro, que se encontra prejudicado em organismos impactados.

A relação entre extinções, cativeiro e a microbiota dos animais

Atualmente mais de 15 mil espécies de animais estão ameaçadas de extinção, seja por ação humana direta como a caça e extermínio ou indireta como a destruição e poluição de habitats (IUCN, 2021). Com isso, surgiram diversas iniciativas voltadas para a conservação dessas espécies, como zoológicos, unidades de conservação, santuários ecológicos, centros de reabilitação de vida silvestre, dentre outras. Na grande maioria dessas estratégias, o cativeiro definitivo ou temporário constitui uma ferramenta essencial para a

manutenção das espécies fragilizadas, algumas das quais, como o sapo-de-Wyoming, o órix-de-cimitarra, a pomba-de-socorro ou o rinoceronte-branco do Norte, só existem atualmente em cativeiro.

Contudo, apesar desses esforços observa-se que a disbiose desses animais cativos apresenta um perigo real para essas iniciativas de conservação. Muitas doenças estão relacionadas com o desequilíbrio das microbiotas cutâneas ou intestinais e diversos estudos apontam mudanças significativas no microbioma entre populações de animais cativos e selvagens (MCKENZIE *et al.*, 2017; TREVELLINE *et al.*, 2018; WEST *et al.*, 2018; BATES *et al.*, 2019; GIBSON *et al.*, 2019). Os principais motivos desse desequilíbrio da comunidade microbiana associada decorrem principalmente das dietas simplificadas desses animais, que muitas vezes não condizem com a variedade e quantidade de alimentos que são encontrados no ambiente natural (BORBÓN-GARCÍA *et al.*, 2017). Os próprios recintos onde os animais são mantidos podem contribuir para esse desequilíbrio, já que muitos são mal estruturados e alguns animais têm a necessidade de obter certos grupos de microrganismos a partir de reservatórios microbianos do habitat (JIMÉNEZ & SOMMER, 2017). Além disso, toda uma outra dimensão é adicionada ao consideramos os tratamentos veterinários,

principalmente a utilização exacerbada de antibióticos para o tratamento de doenças, prática que se traduz em um microbioma disbiótico e reflete na saúde geral dos organismos (WEST *et al.*, 2018).

Apesar desta associação da ciência do microbioma com a fisiologia da conservação ser uma aplicação relativamente nova, os tomadores de decisão, sejam eles biólogos, zootecnistas, médicos veterinários, gestores ou outros, possuem algumas opções. Em face a animais cativos e disbióticos, por decorrência de doenças, mudanças de habitat ou dietas alteradas, é possível a aplicação de ações simples que podem ser encapsuladas em um conceito chamado

microbiome engineering ou estruturação do microbioma (Fig. 15). Através da provisão de substratos naturais, alterações de dietas ou suplementação com prebióticos e/ou probióticos é possível reverter muitos estados disbióticos nestes animais (WEST *et al.*, 2018). Em casos mais extremos, mesmo o transplante direto da microbiota de animais selvagens para animais cativos pode ser uma alternativa igualmente válida. Esses esforços se traduzem em uma maior resistência à patógenos e na melhora da saúde geral do organismo hospedeiro, implicando em um aumento na aptidão biológica e nas taxas de sobrevivência dos animais, mesmo caso estes sejam reintroduzidos na natureza.

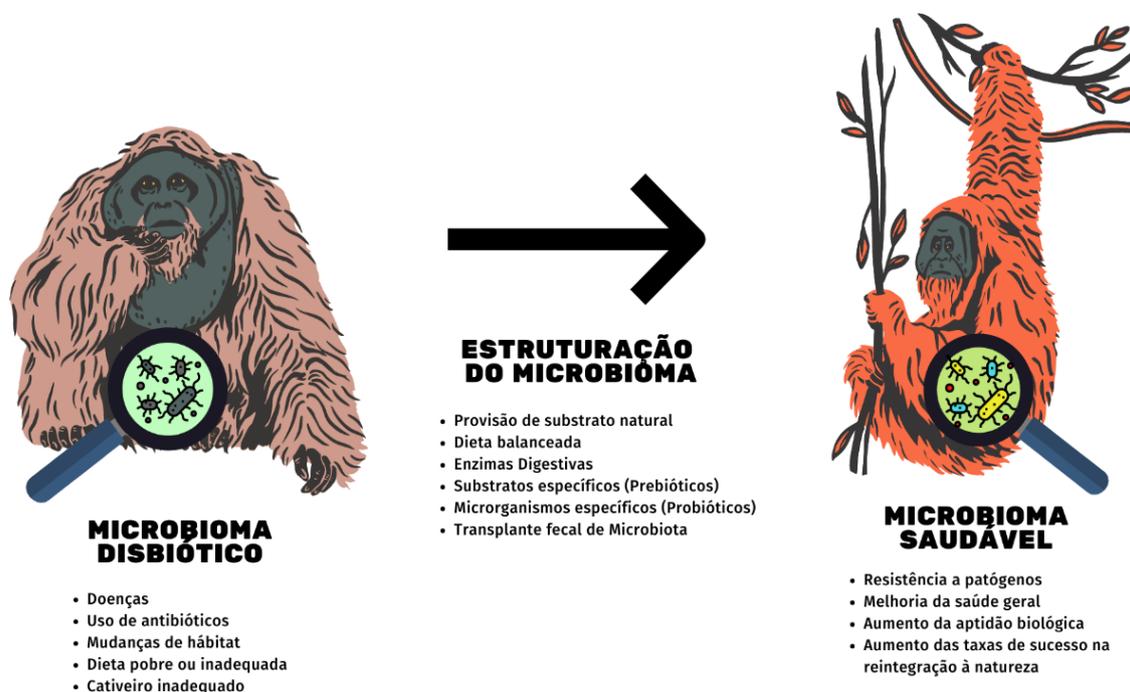


Figura 15 – Esquema geral das ações a serem tomadas frente a um animal com microbioma disbiótico. A estruturação do microbioma se tornou uma opção cada vez mais tangível para mitigar os efeitos colaterais do cativeiro sobre os animais. Baseado em West *et al.* (2018).

Conclusões

Com as lições aprendidas a partir desses diversos estudos torna-se inquestionável a importância das associações entre microrganismos e animais, principalmente no que diz respeito ao funcionamento desses hospedeiros. Desde as primeiras descrições sobre os líquens na segunda metade do século XIX até os dias de hoje, múltiplas simbioses foram descobertas e estudadas, ocupando um espaço de importância dentro das diversas áreas de conhecimento como a ecologia, zoologia, microbiologia, imunologia e fisiologia animal.

Em tempos recentes, a integração de diferentes disciplinas trazida pela ciência do microbioma permitiu um destaque ainda maior dessas interações entre microrganismos e animais. Para além do sistema digestivo e da nutrição, as bactérias, arqueas, fungos, protistas e vírus influenciam diversos aspectos da biologia animal, desde a modulação e maturação do sistema imunológico até mesmo ao comportamento e na comunicação. Além disso, é clara a importância da microbiologia dos metazoários considerando os desafios cada vez mais custosos para a biodiversidade do planeta no Antropoceno.

Considerando a pervasividade das associações entre animais e microrga-

nismos, cada vez mais outras áreas do conhecimento biológico estão se aproximando da ciência do microbioma. Recentemente, tópicos como as mudanças climáticas e as suas relações com o microbioma têm sido foco de intensas discussões na literatura. A cronobiologia, neurobiologia e biologia evolutiva também são áreas que podem se beneficiar desta multidisciplinaridade e interação. Além disso, outros tópicos que vêm ganhando destaque são as investigações que focam no viroma e microeucarioma - vírus e diversos eucariotas associados aos metazoários. Logo, talvez seja necessária uma readequação dos livros didáticos e das grades curriculares dos cursos de ciências da vida. É imperativo estabelecer e apresentar uma síntese dos conhecimentos construídos nas últimas três décadas sobre as influências microbianas em outros aspectos da fisiologia animal além do sistema digestivo e nutrição para as novas gerações de pesquisadores e profissionais.

De forma geral, as associações entre microrganismos e animais deixaram de ser uma exceção, como visto por Frank e DeBary na década de 1870, e passaram a ser uma regra. Todos os organismos, em algum estágio da sua vida natural, estão associados com múltiplas linhagens de microrganismos. Deste modo, torna-se mais crível aceitar que os metazoários nunca

foram, em nenhum momento de sua história evolutiva, indivíduos.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento através da bolsa 19/04707-8. Este artigo é uma contribuição do Núcleo de Pesquisa em Biodiversidade Marinha da Universidade de São Paulo (NP-BioMar) - São Sebastião, SP, Brasil.

Referências Bibliográficas

- ALEGADO, R. A.; BROWN, L. W.; CAO, S.; DERMENJIAN, R. K.; ZUZOW, R.; FAIRCLOUGH, S. R.; CLARDY, J.; KING, N. A bacterial sulfonolipid triggers multicellular development in the closest living relatives of animals. **Elife**, v. 1, p. 1-18, 2012.
- AMATO, K. R.; YEOMAN, C. J.; KENT, A.; RIGHINI, N.; CARBONERO, F.; ESTRADA, A.; GASKINS, H. R.; STUMPF, R. M.; YILDIRIM, S.; TORRALBA, M.; GILLIS M.; WILSON, B. A.; NELSON, K. E.; WHITE, B. A.; LEIGH, S. R. Habitat degradation impacts black howler monkey (*Alouatta pigra*) gastrointestinal microbiomes. **The ISME Journal**, v. 7, n. 7, p. 1344–1353, 2013.
- ARCHIE, E. A.; THEIS, K. R. Animal behaviour meets microbial ecology. **Animal Behaviour**, v. 82, n. 3, p. 425–436, 2011.
- ASSIS, A. B.; R. BEVIER; C., CHAVES BARRETO, C.; ARTURO NAVAS, C. Environmental influences on and antimicrobial activity of the skin microbiota of *Proceratophrys boiei* (Amphibia, Anura) across forest fragments. **Ecology and Evolution**, v. 10, n. 2, p. 901-913, 2020.
- AYRES, J. S.; SCHNEIDER, D. S. Tolerance of infections. **Annual Review of Immunology**, v. 30, p. 271–294, 2012.
- BABONIS, L. S.; MARTINDALE, M. Q. Phylogenetic evidence for the modular evolution of metazoan signalling pathways. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 372, n. 1713, p. 1-19, 2016.
- BAEDKE, J.; FÁBREGAS-TEJEDA, A.; NIEVES DELGADO, A. The holobiont concept before Margulis. **Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution**, v. 334, n. 3, p. 149–155, 2020.
- BAHRNDORFF, S.; ALEMU, T.; ALEMNEH, T.; LUND NIELSEN, J. The microbiome of animals: Implications for conservation biology the microbiome of animals. **International Journal of Genomics**, v. 2016, n. January, p. 1–7, 2016.
- BARELLI, C.; ALBANESE, D.; DONATI, C.; PINDO, M.; DALLAGO, C.; ROVERO, F.; CAVALIERI, D.; TUOHY, K. M.; HAUFFE, H. C.; FILIPPO, C. Habitat fragmentation is associated to gut microbiota diversity of an endangered primate: implications for conservation. **Scientific reports**, v. 5, n. 1, p. 1-12, 2015.
- BATES, K. A.; SHELTON, J. M.; MERCIER, V. L.; HOPKINS, K. P.; HARRISON, X. A.; PETROVAN, S. O.; FISHER, M. C. Captivity and infection by the fungal pathogen *Batrachochytrium salamandrivorans* perturb the amphibian skin microbiome. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. August, p. 1–13, 2019.
- BAUER, E.; WILLIAMS, B. A.; SMIDT, H.; VERSTEGEN, M. W.; MOSENTHIN, R. Influence of the gastrointestinal

- microbiota on development of the immune system in young animals. **Current Issues in Intestinal Microbiology**, v. 7, n. 2, p. 35–52, 2006.
- BERG, G.; RYBAKOVA, D.; FISCHER, D.; CERNAVA, T.; VERGÈS, M. C.; CHARLES, T.; CHEN, X.; COCOLIN, L.; EVERSOLE, K.; CORRAL, G. H.; ...; SCHLOTTER, M. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. **Microbiome**, v. 8, n. 1, p. 1–22, 2020.
- BLOW, F.; BUENO, E.; CLARK, N.; ZHU, D. T.; CHUNG, S. H.; GÜLLERT, S.; SCHMITZ, R. A.; DOUGLAS, A. E. B-vitamin nutrition in the pea aphid-Buchnera symbiosis. **Journal of Insect Physiology**, v. 126, n. 5, p. 1-11, 2020.
- BORBÓN-GARCÍA, A.; REYES, A., VIVES-FLÓREZ, M.; CABALLERO, S. Captivity shapes the gut microbiota of Andean bears: Insights into health surveillance. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. JUL, p. 1–12, 2017.
- BORDENSTEIN, S. R.; THEIS, K. R. Host biology in light of the microbiome: Ten principles of holobionts and hologenomes. **PLoS Biology**, v. 13, n. 8, p. 1–23, 2015.
- BURKHARDT, P. The origin and evolution of synaptic proteins - Choanoflagellates lead the way. **Journal of Experimental Biology**, v. 218, n. 4, p. 506–514, 2015.
- CHASTON, J.; DOUGLAS, A. E. Making the most of “omics” for symbiosis research. **Biological Bulletin**, v. 223, n. 1, p. 21–29, 2012.
- CRUTZEN, P. J. Geology of mankind. In: **Paul J. Crutzen: A Pioneer on Atmospheric Chemistry and Climate Change in the Anthropocene**. Springer, Cham, 2016. p. 211-215.
- DAYEL, M. J.; KING, N. Prey capture and phagocytosis in the choanoflagellate *Salpingoeca rosetta*. **PLoS ONE**, v. 9, n. 5, p. 1–6, 2014.
- DINAN, T. G.; CLARKE, G.; CRYAN, J. F. A psychology of the human brain–gut–microbiome axis. **Social and Personality Psychology Compass**, v. 11, n. 4, p. 1-22, 2017.
- DOHRMANN, M.; WÖRHEIDE, G. Dating early animal evolution using phylogenomic data. **Scientific Reports**, v. 7, n. 3599, p. 1-6, 15 dez. 2017.
- DOUGLAS, A. E. Symbiosis as a general principle in eukaryotic evolution. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 6, n. 2, p. 1–14, 2014.
- DOUGLAS, A. E. **Symbiotic interactions**. Oxford; New York: Oxford University Press, 1994.
- DOUGLAS, A. E.; WERREN, J. H. Holes in the Hologenome: Why Host-Microbe Symbioses Are Not Holobionts. **mBio**, v. 7, n. 2, p. 1–7, 2016.
- DOUGLAS, A. E. **Fundamentals of microbiome science: how microbes shape animal biology**. Princeton University Press, 2018.
- DOUGLAS, A. E. Multiorganismal Insects: Diversity and Function of Resident Microorganisms. **Annual Review of Entomology**, v. 60, n. 1, p. 17–34, 2015.
- ENGL, T.; EBERL, N.; GORSE, C.; KRÜGER, T.; SCHMIDT, T. H. P.; PLARRE, R.; ADLER, C.; KALTENPOTH, M. Ancient symbiosis confers desiccation resistance to stored grain pest beetles. **Molecular Ecology**, v. 27, n. 8, p. 2095–2108, 2018.
- ERWIN, D. H. Early metazoan life: Divergence, environment and ecology. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 370, n. 1684, 2015.
- EZENWA, V. O.; GERARDO, N. M.; INOUE, D. W.; MEDINA, M.; XAVIER, J. B. Animal behavior and the microbiome. **Science**, v. 338, n. 6104, p. 198–19
- EZENWA, V. O.; WILLIAMS, A. E. Microbes and animal olfactory communication:

- Where do we go from here? **BioEssays**, v. 36, n. 9, p. 847–854, 2014.
- FLANNIGAN, K. L.; DENNING, T. L. Segmented filamentous bacteria-induced immune responses: a balancing act between host protection and autoimmunity. **Immunology**, v. 154, n. 4, p. 537–546, 2018.
- FLÓREZ, L. V.; BIEDERMANN, P. H.W.; ENGL, T.; KALTENPOTH, M. Defensive symbioses of animals with prokaryotic and eukaryotic microorganisms. **Natural Product Reports**, v. 32, n. 7, p. 904–936, 2015.
- FRAUNE, S.; ANTON-ERXLEBEN, F.; AUGUSTIN, R.; FRANZENBURG, S.; KNOP, M.; SCHRÖDER, K.; WILLOWEIT-OHL, D.; BOSCH, T.C.G. Bacteria-bacteria interactions within the microbiota of the ancestral metazoan Hydra contribute to fungal resistance. **The ISME Journal**, v. 9, n. 7, p. 1543–1556, 2015.
- FUJIMURA, K. E.; DEMOOR, T.; RAUCH, M.; FARUQI, A. A.; JANG, S.; JOHNSON, C. C.; BOUSHEY, H. A.; ZORATTI, E.; OWNBY, D.; LUKACS, N. W.; LYNCH, S. V. House dust exposure mediates gut microbiome Lactobacillus enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, n. 2, p. 805–810, 2014.
- GEST, H. The discovery of microorganisms by Robert Hooke and Antoni van Leeuwenhoek, fellows of the Royal Society. **Notes and Records of the Royal Society**, v. 58, n. 2, p. 187–201, 2004.
- GIBSON, K. M.; NGUYEN, B. N.; NEUMANN, L. M.; MILLER, M.; BUSS, P.; DANIELS, S.; AHN, M. J.; CRANDALL, K. A.; PUKAZHENTHI, B. Gut microbiome differences between wild and captive black rhinoceros – implications for rhino health. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–11, 2019.
- GILBERT, S. F.; SAPP, J.; TAUBER, A. I. A Symbiotic View of Life: We Have Never Been Individuals. **The Quarterly Review of Biology**, v. 87, n. 4, p. 325–341, 2012.
- GILLINGS, M. R.; PAULSEN, I. T. Microbiology of the anthropocene. **Anthropocene**, v. 5, p. 1–8, 2014.
- GORMAN, M. L. A mechanism for individual recognition by odour in *Herpestes auropunctatus* (Carnivora: Viverridae). **Animal Behaviour**, v. 24, n. 1, p. 141–145, 1976.
- GORMAN, M. L.; TROWBRIDGE, B. J. The Role of Odor in the Social Lives of Carnivores. Em: **Carnivore Behavior, Ecology, and Evolution**. Boston, MA: Springer US, p. 57–88, 1989.
- GREENSPAN, S. E.; LYRA, M. L.; MIGLIORINI, G. H.; KERSCH-BECKER, M. F.; BLETZ, M. C.; LISBOA, C. S.; PONTES, M. R.; RIBEIRO, L. P.; NEELY, W. J.; REZENDE, F.; ROMERO, G. Q.; WOODHAMS, D. C.; HADDAD, C.F.B.; TOLEDO, L. F.; BECKER, C.G. Arthropod-bacteria interactions influence assembly of aquatic host microbiome and pathogen defense. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 286, n. 1905, p. 1-10, 2019.
- GRUBER-VODICKA, H. R.; DIRKS, U.; LEISCH, N.; BARANYI, C.; STOECKER, K.; BULGHERESI, S.; HEINDL, N. R.; HORN, M.; LOTT, C.; LOY, A.; WAGNER, M.; OTT, J. *Paracatenula*, an ancient symbiosis between thiotrophic *Alphaproteobacteria* and catenulid flatworms. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 29, p. 12078–12083, 2011.
- HAMILTON, P. T.; PENG, F.; BOULANGER, M. J.; PERLMAN, S. J. A ribosome-inactivating protein in a *Drosophila* defensive symbiont. **Proceedings of**

- the National Academy of Sciences, v. 113, n. 2, p. 350-355, 2016.
- HENTSCHER, U.; PIEL, J.; DEGNAN, S. M.; TAYLOR, M. W. Genomic insights into the marine sponge microbiome. **Nature Reviews Microbiology**, v. 10, n. 9, p. 641–654, 2012.
- HESS, M.; SCZYRBA, A.; EGAN, R.; KIM, T.-W.; CHOKHAWALA, H.; SCHROTH, G.; LUO, S.; CLARK, D. S.; CHEN, F.; ZHANG, T.; MACKIE, R. I.; PENNACCHIO, L. A.; TRINGE, S. G.; VISEL, A.; WOYKE, T.; WANG, Z.; RUBIN, E. M. Metagenomic Discovery of Biomass-Degrading Genes and Genomes from Cow Rumen. **Science**, v. 331, n. 6016, p. 463–467, 2011.
- HOOKE, K. B.; O'MALLEY, M. A. Dysbiosis and its discontents. **mBio**, v. 8, n. 5, p. 1–11, 2017.
- HUANG, Y. T.; SKELTON, J.; HULCR, J. Lipids and small metabolites provisioned by ambrosia fungi to symbiotic beetles are phylogeny-dependent, not convergent. **The ISME Journal**, v. 14, n. 5, p. 1089–1099, 2020.
- HUGHES, D. P.; ANDERSEN, S. B.; HYWEL-JONES, N. L.; HIMAMAN, W.; BILLEN, J.; BOOMSMA, J. J. Behavioral mechanisms and morphological symptoms of zombie ants dying from fungal infection. **BMC Ecology**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2011.
- IUCN. **The IUCN Red List of Threatened Species. Version 2021-1**. Disponível em: < <https://www.iucnredlist.org> >. Acesso em: 01 de mai. de 2021.
- IVANOV, I. I.; ATARASHI, K.; MANEL, N.; BRODIE, E. L.; SHIMA, T.; KARAOZ, U.; WEI, D.; GOLDFARB, K. C.; SANTEE, C. A.; LYNCH, S. V. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. **Cell**, v. 139, n. 3, p. 485-498, 2009.
- JAENIKE, J.; STAHLHUT, J. K.; BOELIO, L. M.; UNCKLESS, R. L. Association between Wolbachia and Spiroplasma within *Drosophila neotestacea*: an emerging symbiotic mutualism? **Molecular Ecology**, v. 19, n. 2, p. 414-425, 2010.
- JIMÉNEZ, R. R.; SOMMER, S. The amphibian microbiome: natural range of variation, pathogenic dysbiosis, and role in conservation. **Biodiversity and Conservation**, v. 26, n. 4, p. 763–786, 2017.
- JIMÉNEZ, R. R.; ALVARADO, G.; SANDOVAL, J.; SOMMER, S. Habitat disturbance influences the skin microbiome of a rediscovered neotropical-montane frog. **BMC Microbiology**, v. 20, n. 1, p. 1–14, 2020.
- KONG, H. H.; SEGRE, J. A. Skin microbiome: Looking back to move forward. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 132, n. 3 PART 2, p. 933–939, 2012.
- KOPP, C.; DOMART-COULON, I.; ESCRIG, S.; HUMBEL, B. M.; HIGNETTE, M.; MEIBOM, A. Subcellular investigation of photosynthesis-driven carbon assimilation in the symbiotic reef coral *Pocillopora damicornis*. **mBio**, v. 6, n. 1, p. 1-14, 2015.
- KOROPATNICK, T. A.; ENGLE, J. T.; APICELLA, M. A.; STABB, E. V.; GOLDMAN, W. E.; MCFALL-NGAI, M. J. Microbial factor-mediated development in a host-bacterial mutualism. **Science**, v. 306, n. 5699, p. 1186–1188, 12 nov. 2004.
- LANE, N. The unseen World: Reflections on Leeuwenhoek (1677) 'Concerning little animals'. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 370, n. 1666, p. 1-10, 2015.
- LAUNDON, D.; LARSON, B. T.; MCDONALD, K.; KING, N.; BURKHARDT, P. The architecture of cell differentiation in choanoflagellates and sponge choanocytes. **PLoS Biology**, v. 17, n. 4, p. 1–22, 2019.
- LAVRINIENKO, A.; MAPPES, T.; TUKALENKO, E.; MOUSSEAU, T. A.; MØLLER, A. P.; KNIGHT, R.; MORTON, J. T.; THOMPSON, L. R.; WATTS, P. C.

- Environmental radiation alters the gut microbiome of the bank vole *Myodes glareolus*. **The ISME Journal**, v. 12, n. 11, p. 2801–2806, 2018.
- LECLAIRE, S.; JACOB, S.; GREENE, L. K.; DUBAY, G. R.; DREA, C. M. Social odours covary with bacterial community in the anal secretions of wild meerkats. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–13, 2017.
- LEDERBERG, J.; MCCRAY, A. T. B. `Ome Sweet `Omics--A Genealogical Treasury of Words. **The Scientist**. v. 15, n. 7, p. 1-8. 2001.
- LEE, S. H.; YOON, S. H.; JUNG, Y.; KIM, N.; MIN, U.; CHUN, J.; CHOI, I. Emotional well-being and gut microbiome profiles by enterotype. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–9, 2020.
- LEGER, L.; MCFREDERICK, Q. S. The gut–brain–microbiome axis in bumble bees. **Insects**, v. 11, n. 8, p. 1–9, 2020.
- LOUDON, A. H.; WOODHAMS, D. C.; PARFREY, L. W.; ARCHER, H.; KNIGHT, R.; MCKENZIE, V.; HARRIS, R. N. Microbial community dynamics and effect of environmental microbial reservoirs on red-backed salamanders (*Plethodon cinereus*). **The ISME Journal**, v. 8, n. 4, p. 830–840, 2014.
- MAI, V.; UKHANOVA, M.; BAER, D. J. Understanding the extent and sources of variation in gut microbiota studies; a prerequisite for establishing associations with disease. **Diversity**, v. 2, n. 9, p. 1085–1096, 2010.
- MARTIN, C. R.; OSADCHIY, V.; KALANI, A.; MAYER, E. A. The Brain-Gut-Microbiome Axis. **Cellular and molecular gastroenterology and hepatology**, v. 6, n. 2, p. 133–148, 2018.
- MAZMANIAN, S. K.; ROUND, J. L.; KASPER, D. L. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. **Nature**, v. 453, n. 7195, p. 620–625, 2008.
- MCDERMOTT, A. J.; HUFFNAGLE, G. B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. **Immunology**, v. 142, n. 1, p. 24–31, 2014.
- MCFALL-NGAI, M.; HADFIELD, M. G.; BOSCH, T. C. G.; CAREY, H. V.; DOMAZET-LOŠO, T.; DOUGLAS, A. E.; DUBILIER, N.; EBERL, G.; FUKAMI, T.; GILBERT, S. F.; HENTSCHEL, U.; KING, N.; KJELLEBERG, S.; KNOLL, A. H.; KREMER, N.; MAZMANIAN, S. K.; METCALF, J. L.; NEALSON, K.; PIERCE, N. E.; RAWLS, J. F.; REID, A.; RUBY, E. G.; RUMPHO, M.; SANDERS, J. G.; TAUTZ, D.; WERNEGREN, J. J. Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 9, p. 3229–3236, 2013.
- MCKENZIE, V. J.; SONG, S. J.; DELSUC, F.; PREST, T. L.; OLIVERIO, A. M.; KORPITA, T. M.; ALEXIEV, A.; AMATO, K. R.; METCALF, J. L.; KOWALEWSKI, M.; AVENANT, N. L.; LINK, A.; DI FIORE, A.; SEGUIN-ORLANDO, A.; FEH, C.; ORLANDO, L.; MENDELSON, J. R.; SANDERS, J.; KNIGHT, R. The effects of captivity on the mammalian gut microbiome. **Integrative and Comparative Biology**, v. 57, n. 4, p. 690–704, 2017.
- MEDZHITOV, R. Pattern Recognition Theory and the Launch of Modern Innate Immunity. **The Journal of Immunology**, v. 191, n. 9, p. 4473–4474, 2013.
- MESSAOUDI, M.; VIOLLE, N.; BISSON, J.-F.; DESOR, D.; JAVELOT, H.; ROUGEOT, C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. **Gut Microbes**, v. 2, n. 4, p. 256–261, 2011.
- MIAO, E. A.; ANDERSEN-NISSEN, E.; WARREN, S. E.; ADEREM, A. TLR5 and Ipaf: Dual sensors of bacterial flagellin in the innate immune system.

- Seminars in Immunopathology**, v. 29, n. 3, p. 275–288, 2007.
- MIAO, E. A.; ANDERSEN-NISSEN, E.; WARREN, S. E.; ADEREM, A. The microbiota-gut-brain axis: Neurobehavioral correlates, health and sociality. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, v. 7, n. OCT, p. 1–16, 2013.
- MORAIS, L. H.; SCHREIBER, H. L.; MAZMANIAN, S. K. The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 4, p. 241–255, 2021.
- MORALES, D. K.; GRAHL, N.; OKEGBE, C.; DIETRICH, L. E. P.; JACOBS, N. J.; HOGAN, D. A. Control of *Candida albicans* metabolism and biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* phenazines. **mBio**, v. 4, n. 1, p. 1–9, 2013.
- NOONAN, M. J.; TINNESAND, H. V.; MÜLLER, C. T.; ROSELL, F.; MACDONALD, D. W.; BUESCHING, C. D. Knowing Me, Knowing You: Anal Gland Secretion of European Badgers (*Meles meles*) Codes for Individuality, Sex and Social Group Membership. **Journal of Chemical Ecology**, v. 45, n. 10, p. 823–837, 2019.
- NOVOTNÝ, M.; KLIMOVA, B.; VALIS, M. Microbiome and cognitive impairment: Can any diets influence learning processes in a positive way? **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 11, n. JUN, p. 1–7, 2019.
- OHNMACHT, C.; MARQUES, R.; PRESLEY, L.; SAWA, S.; LOCHNER, M.; EBERL, G. Intestinal microbiota, evolution of the immune system and the bad reputation of pro-inflammatory immunity. **Cellular Microbiology**, v. 13, n. 5, p. 653–659, 2011.
- OLIVER, K. M.; SMITH, A. H.; RUSSELL, J. A. Defensive symbiosis in the real world - advancing ecological studies of heritable, protective bacteria in aphids and beyond. **Functional Ecology**, v. 28, n. 2, p. 341–355, 2014.
- OSADCHIY, V.; MARTIN, C. R.; MAYER, E. A. The Gut–Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 17, n. 2, p. 322–332, 2019.
- OULHEN, N.; SCHULZ, B. J.; CARRIER, T. J. English translation of Heinrich Anton de Bary’s 1878 speech, ‘Die Erscheinung der Symbiose’ (‘De la symbiose’). **Symbiosis**, v. 69, n. 3, p. 131–139, 2016.
- PETERSEN, J. M.; OSVATIC, J. Microbiomes in Natura: Importance of Invertebrates in Understanding the Natural Variety of Animal-Microbe Interactions. **mSystems**, v. 3, n. 2, p. 1–7, 2018.
- PIEVANI, T. The sixth mass extinction: Anthropocene and the human impact on biodiversity. **Rendiconti Lincei**, v. 25, n. 1, p. 85–93, 2014.
- PRADEU, T. A Mixed Self: The Role of Symbiosis in Development. **Biological Theory**, v. 6, n. 1, p. 80–88, 2011.
- PRADEU, T.; CAROSELLA, E. D. The self model and the conception of biological identity in immunology. **Biology and Philosophy**, v. 21, n. 2, p. 235–252, 2006.
- PREUSS, J. F.; GREENSPAN, S. E.; ROSSI, E. M.; LUCAS GONSALES, E. M.; NEELY, W. J.; VALIATI, V. H.; WOODHAMS, D. C.; BECKER, C. G.; TOZETTI, A. M. Widespread Pig Farming Practice Linked to Shifts in Skin Microbiomes and Disease in Pond-Breeding Amphibians. **Environmental Science and Technology**, v. 54, n. 18, p. 11301–11312, 2020.
- RAINEY, P. B. Effect of *Pseudomonas putida* on hyphal growth of *Agaricus bisporus*. **Mycological Research**, v. 95, n. 6, p. 699–704, 1991.
- REDMOND, A. K.; MCLYSAGHT, A. Evidence

- for sponges as sister to all other animals from partitioned phylogenomics with mixture models and recoding. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 1-14, 2021.
- RHEE, S. H.; POTHOUKAKIS, C.; MAYER, E. A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 6, n. 5, p. 306–314, 2009.
- ROSENBERG, E.; SHARON, G.; ATAD, I.; ZILBER-ROSENBERG, I. The evolution of animals and plants via symbiosis with microorganisms. **Environmental Microbiology Reports**, v. 2, n. 4, p. 500–506, 2010.
- ROSENBERG, E.; ZILBER-ROSENBERG, I. Symbiosis and development: The hologenome concept. **Birth Defects Research Part C - Embryo Today: Reviews**, v. 93, n. 1, p. 56–66, 2011.
- ROSENBERG, E.; ZILBER-ROSENBERG, I. The hologenome concept of evolution after 10 years. **Microbiome**, v. 6, n. 1, p. 1-14, 2018.
- SANABRIA, N. M.; HUANG, J. C.; DUBERY, I. A. Self/nonsel perception in plants in innate immunity and defense. **Self/Nonsel - Immune Recognition and Signaling**. v. 1, n. 1, p. 40–54, 2010.
- SCHARF, M. E.; PETERSON, B. F. A Century of Synergy in Termite Symbiosis Research: Linking the Past with New Genomic Insights. **Annual Review of Entomology**, v. 66, p. 23–43, 2021.
- SHANG, Y.; FENG, P.; WANG, C. Fungi That Infect Insects: Altering Host Behavior and Beyond. **PLoS Pathogens**, v. 11, n. 8, p. 1–6, 2015.
- THEIS, K. R.; DHEILLY, N. M.; KLASSEN, J. L.; BRUCKER, R. M.; BAINES, J. F.; BOSCH, T. C. G.; CRYAN, J. F.; GILBERT, S. F.; GOODNIGHT, C. J.; LLOYD, E. A.; SAPP, J.; VANDENKOORNHUYSE, P.; ZILBER-ROSENBERG, I.; ROSENBERG, E.; BORDENSTEIN, S. R. Getting the Hologenome Concept Right: An Eco-Evolutionary Framework for Hosts and Their Microbiomes. **mSystems**, v. 1, n. 2, p. 1–6, 2016.
- THEIS, K. R.; VENKATARAMAN, A.; DYCUS, J. A.; KOONTER, K. D.; SCHMITT-MATZEN, E. N.; WAGNER, A. P.; HOLEKAMP, K. E.; SCHMIDT, T. M. Symbiotic bacteria appear to mediate hyena social odors. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 49, p. 19832-19837, 2013.
- THEIS, K. R.; SCHMIDT, T. M.; HOLEKAMP, K. E. Evidence for a bacterial mechanism for group-specific social odors among hyenas. **Scientific Reports**, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2012.
- TIBBS, T. N.; LOPEZ, L. R.; ARTHUR, J. C. The influence of the microbiota on immune development, chronic inflammation, and cancer in the context of aging. **Microbial Cell**, v. 6, n. 8, p. 324–334, 2019.
- TREVELLINE, B. K.; FONTAINE, S. S.; HARTUP, B. K.; KOHL, K. D. Conservation biology needs a microbial renaissance: A call for the consideration of host-associated microbiota in wildlife management practices. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 286, n. 1895, p. 1-9 2019.
- TSUTSUI, N. D. Scents of self: The expression component of self/non-self recognition systems. **Annales Zoologici Fennici**, v. 41, n. 6, p. 713–727, 2004.
- VIJAY-KUMAR, M.; AITKEN, J. D.; CARVALHO, F. A.; CULLENDER, T. C.; MWANGI, S.; SRINIVASAN, S.; SITARAMAN, S. V.; KNIGHT, R.; LEY, R. E.; GEWIRTZ, A. T. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking *Toll-like receptor 5*. **Science**, v. 328, n. 5975, p. 228-231, 2010.
- WEISS, B. L.; WANG, J.; AKSOY, S. Tsetse immune system maturation requires the presence of obligate symbionts in

- larvae. **PLoS Biol**, v. 9, n. 5, p. 1-12, 2011.
- WEST, A. G.; WAITE, D. W.; DEINES, P.; BOURNE, D. G.; DIGBY, A.; MCKENZIE, V. J.; TAYLOR, M. W. The microbiome in threatened species conservation. **Biological Conservation**, v. 229, p. 85-98, 2019.
- WU, Y.; YANG, Y.; CAO, L.; YIN, H.; XU, M.; WANG, Z.; LIU, Y.; WANG, X.; DENG, Y. Habitat environments impacted the gut microbiome of long-distance migratory swan geese but central species conserved. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–11, 2018.
- XIMENEZ, C.; TORRES, J. Development of Microbiota in Infants and its Role in Maturation of Gut Mucosa and Immune System. **Archives of Medical Research**, v. 48, n. 8, p. 666–680, 2017.
- ZHOU, W.; QI, D.; SWAISGOOD, R. R.; WANG, L.; JIN, Y.; WU, Q.; WEI, F.; NIE, Y. Symbiotic bacteria mediate volatile chemical signal synthesis in a large solitary mammal species. **The ISME Journal**, p. 1-11, 2021.
- ZHU, Y. G.; PENUELAS, J. Changes in the environmental microbiome in the Anthropocene. **Global Change Biology**. v. 26, n. 6, p. 3175–3177, 2020.