



UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA | INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

BIOLOGIA COMPUTACIONAL

**CRIAÇÃO DA BASE DE DADOS ORALM ASSOCIADA À BASE  
ORALOME**

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção  
do grau de Mestre em Medicina Dentária

Por:

Carlos Eduardo Nogueira de Sá

Viseu, 2014





UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA | INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

BIOLOGIA COMPUTACIONAL

**CRIAÇÃO DA BASE DE DADOS ORALM ASSOCIADA À BASE  
ORALOME**

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para obtenção  
do grau de Mestre em Medicina Dentária

Orientador: Professora Doutora Maria José Correia

Co-orientador: Professor Doutor Joel Arrais

Por:

Carlos Eduardo Nogueira de Sá

Viseu, 2014



“Learn the rules like a pro, so you can break them like an artist.”

Pablo Picasso



Dedicada aos meus pais, António e Maria Helena, por todo o amor e por todos os valores que me inculcaram ao longo da vida, à confiança e liberdade depositada que me permitiram desenvolver espírito crítico para olhar o mundo com os meus próprios olhos!



## **Agradecimentos**

À Professora Doutora Maria José Correia,

Manifesto a minha maior gratidão pela orientação e disponibilidade ao longo de todo o trabalho e por toda a sabedoria e simpatia disponibilizada ao longo de todo o meu percurso académico.

Ao Professor Doutor Joel Arrais,

Pela co-orientação disponibilizada que permitiu a realização deste trabalho.

À Professora Doutora Marlene Barros e ao Professor Doutor Nuno Rosa,

Pela disponibilidade e agilidade em ensinar e ajudar a ultrapassar os obstáculos.

À Professora Doutora Filomena Capucho,

Pela oportunidade e acompanhamento da minha experiência Erasmus, que me permitiu desenvolver capacidades e acima de tudo crescer como pessoa.

Aos meus pais,

Por tudo.

À minha avó,

Pela sua sabedoria de vida e carinho.

Aos meus amigos,

Por acreditarem em mim, por toda a paciência e força nos momentos mais difíceis.

A todos os professores e funcionários,

Por todos os conhecimentos transmitidos.

À Universidade Católica Portuguesa,

Pelos valores pelos quais a instituição se rege e transmite.

Um grande bem-haja a todos



## **Nota Prévia**

No seguimento deste trabalho vão ser apresentados termos na língua inglesa, em vista a não alterar o seu significado com a tradução dos mesmos, preservando assim o seu significado original (1).



## Índice

Agradecimentos .....	V
Nota Prévia .....	VII
Índice .....	IX
Índice de Figuras .....	XI
Índice de Tabelas .....	XII
Resumo .....	XV
Abstract.....	XVII
1 Introdução.....	1
1.1 Cavidade oral .....	1
1.1.1 Saliva.....	1
1.1.2 Flúido Crevicular.....	2
1.2 Ecossistema da cavidade oral.....	2
1.2.1 Fatores físico-químicos .....	2
1.2.2 Fatores do hospedeiro.....	4
1.2.3 Fatores bacterianos .....	5
1.2.4 Fatores externos.....	5
1.2.5 Outros fatores .....	6
1.3 Microbioma oral .....	6
1.3.1 Biofilme oral .....	7
1.3.2 Identificação das espécies presentes no biofilme oral: Análises moleculares.....	8
1.3.3 Taxonomia molecular-16S rRNA .....	9
1.4 Ciências Ómicas e Bioinformática .....	13
1.4.1 GenBank ®.....	14
1.4.2 The Human Oral Microbiome Database (HOMD).....	14
1.4.3 OSU CORE database .....	15
1.4.4 Bioinformatics Resource for Oral Pathogens (BROP).....	16
1.4.5 OralOme .....	16
1.4.6 OralCard.....	17
2 Objetivos .....	19
3 Material e Métodos.....	21

3.1	Pesquisa Bibliográfica .....	23
3.2	Triagem dos artigos .....	25
3.2.1	Pré-seleção de artigos.....	26
3.2.2	Análise dos artigos selecionados.....	27
3.3	Construção da base de dados OralM.....	28
4	Resultados e discussão .....	35
4.1	Base de dados OralM.....	35
4.2	Relação entre a base de dados OralM e a base de dados OralOma .....	35
4.3	OralCard.....	41
5	Conclusão .....	43
6	Bibliografia.....	45
7	Anexos.....	49

## Índice de Figuras

Figura 1 - Fluxograma da metodologia seguida neste trabalho.....	21
Figura 2 - US National Library of Medicine National Institutes of Health disponível em <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a> .....	23
Figura 3 – Vista do motor de busca Pubmed com a pesquisa para "Bacteri* and 16S and oral " .....	24
Figura 4 - Vista do motor de busca Pubmed com a pesquisa para "Microb* and 16S and oral " .....	24
Figura 5 - Vista do motor de busca Pubmed com a pesquisa para "Archaea and 16S and oral " .....	25
Figura 6 - Exemplo de exportação de artigos selecionados. Primeiro selecionam-se os artigos desejados, depois clique na opção " Send to" seleciona-se a opção de "file" no "choose destination", depois escolhe-se o "format" como "PMID List" e se faz o download do ficheiro clicando na opção "create file" .....	26
Figura 7 - Listagem da pré-seleção de artigos. Inicialmente foram colocados os resultados de cada pesquisa em colunas (Coluna A, B e C) depois foi criada a coluna D em que se juntavam todos os resultados. Por fim, recorrendo à opção de "Remoção de Duplicatas" do Excel® aplicada a coluna D, foi criada a coluna E em que cruzava todos os resultados sem duplicados. ....	27
Figura 8 - Resumo das principais etapas do processo de triagem dos artigos.....	28
Figura 9 - Organização da informação recolhida. São apresentados os cabeçalhos das colunas da base de dados. ....	29
Figura 10 - Correspondência do termo MeSH ID. Para tal é preciso selecionar "MeSH" nas opções e em seguida fazer a pesquisa para a patologia em questão. O resultado dessa pesquisa será um código (o MeSH ID) da doença.....	30
Figura 11 - Correspondência do termo TaxonID. Para tal é preciso selecionar "Taxonomy" nas opções de pesquisa e em seguida fazer a pesquisa para o microrganismo. ....	31
Figura 12 - Resultados de pesquisa para o microrganismo <i>Abiotrophia para-adiacens</i> . É obtida assim uma listagem de resultados na qual temos de selecionar o microrganismo pretendido. ....	31

Figura 13 - Após seleção do microrganismo é aberta nova página com a sua informação detalhada, sendo que o código de correspondência ao NCBI Taxon ID aparece logo no início em " <i>Taxonomy identifier</i> " .....	32
Figura 14 - Exemplo de quando não são obtidos resultados. Para o microrganismo <i>Acidaminococcaceae</i> sp. HOT-132 não se obteve resultados então elimina-se o último termo da pesquisa como indica a seta.....	32
Figura 15 - Resultados da pesquisa para <i>Acidaminococcaceae</i> sp. HOT-132 após eliminação do último termo. Nesta fase para obter o resultado correcto é selecionado o resultado com maior Score. ....	33
Figura 16 - Resultado para o o microrganismo com maior Score. ....	33
Figura 17 - Número de estudos realizados para cada localização. ....	36
Figura 18 Distribuição dos microrganismos por localização encontrados nas amostras de genómica.....	37
Figura 19 - Distribuição dos microrganismos por localização encontrados nas amostras de proteómica. ....	38
Figura 20 - Diagrama de Venn com o número de espécies identificados na base de dados OralM (azul) e na base de dados OralOma (amarelo). Verifica-se com o cruzamento destas bases de dados existem 167 espécies em comum.....	39
Figura 21 - Diagrama de Venn com o número de géneros identificados na base de dados OralM (azul) e na base de dados OralOma (amarelo). Verifica-se com o cruzamento destas bases de dados existem 33 géneros em comum.....	39
Figura 22 - Diagrama de Venn com o número patologias identificados na base de dados OralM (azul) e na base de dados OralOma (amarelo). Verifica-se com o cruzamento destas bases de dados existem 6 patologias em comum.....	40
Figura 23 - Layout atual da ferramenta bioinformática OralCard.....	41

## Índice de Tabelas

Tabela I - Resumo de algumas das técnicas moleculares usadas para a identificação de microrganismos do biofilme oral e respetivas vantagens e desvantagens. Adaptado de (33). ....	13
Tabela II - Critérios de seleção dos artigos a incluir na base de dados OralM .....	25
Tabela III - Géneros identificados no OralM e no OralOma. Na coluna da esquerda estão os géneros apresentados no OralM, na coluna do meio estão apresentados os géneros que	

são comuns às duas bases de dados e na coluna da direita estão os géneros apresentados no OralOma. ....	51
Tabela IV - Espécies identificadas no OralM e no OralOma. Na coluna da esquerda estão as espécies apresentados no OralM, na coluna do meio estão apresentados as espécies que são comuns às duas bases de dados e na coluna da direita estão as espécies apresentadas no OralOma .....	55
Tabela V - Listagem das estirpes orais (166) .....	87
Tabela VI - MeSH ID das doenças listadas no OralM e no OralOma e respetiva designação. A coluna da esquerda apresenta as patologias presentes no OralM, na coluna do meio estão os MeSH ID comuns às duas bases de dados e na coluna da direita estão os MeSH ID das patologias presentes no OralOma .....	91



## Resumo

**Introdução:** Apesar de ser um sistema bastante estudado do ponto de vista microbiológico, a cavidade oral apresenta uma complexidade de ambientes e microbioma associado muito grande. Esta complexidade só recentemente foi explorada com a revolução das técnicas e tecnologias genómicas que permitiram a identificação de muitos microrganismos que até há poucos anos se desconheciam por não serem cultiváveis.

O Projeto de Microbioma Humano (HMP) apresenta-se como um exemplo da quantidade massiva de dados que é gerado por estas técnicas e que pode ser analisado sob variadíssimas perspetivas gerando o conhecimento não só das comunidades como também dos processos presentes na cavidade oral. Além do HMP têm proliferado na literatura identificações moleculares de microrganismos nos vários ambientes da cavidade oral quer em saúde quer em situações de patologia oral ou sistémica. Estes dados estão dispersos, portanto uma base de dados que reúna a informação publicada associada a uma ferramenta de pesquisa e análise afigura-se como extremamente útil para investigadores dedicados à cavidade oral.

**Objetivo:** Criar uma base de dados com os microrganismos, identificados por estudos de genómica, presentes em amostras dos vários ambientes da cavidade oral. Associar essa base à base existente, o OralOme.

**Materiais e Métodos:** Reunir a informação publicada de estudos com identificação de microrganismos por técnicas moleculares nos vários ambientes da cavidade oral numa base de dados. Esta foi desenhada de forma a interagir com a base de dados OralOme permitindo a pesquisa dos microrganismos associados aos vários ambientes da cavidade oral não só por nome, mas também pelas proteínas por ele produzidas.

**Resultados:** Da análise de 111 artigos publicados até Janeiro de 2014 foram identificados na cavidade oral 1399 espécies correspondentes a 181 géneros. Estes valores são superiores aos atualmente existentes na base de dados OralCard que reporta proteínas bacterianas. Verifica-se ainda que a maioria das espécies características da cavidade oral (identificadas anteriormente por técnicas baseadas em cultivo) continua a ser encontrada na cavidade oral por técnicas moleculares de genómica. No entanto estas novas técnicas detetam ainda outras espécies bacterianas nunca cultivadas e distinguem muitas vezes estirpes e ou clones característicos da cavidade oral.

**Conclusão:** Foi criada uma base de dados com a informação do microbioma da cavidade oral que será associada à base de dados OralOma que disponibiliza a informação sobre o proteoma da cavidade oral, criando assim uma ferramenta que contem a “evidência molecular total” dos microrganismos presentes na cavidade oral.

**Palavras-chave:** microbioma humano, microhabitats, genoma, OralOma, base de dados

## **Abstract**

**Introduction:** Despite being a well-studied system from a microbiological point of view, the oral cavity presents a huge complexity of microenvironments and associated microbiota. This complexity has only recently been explored with the revolution in genomic technologies and techniques that allowed the identification of many, until recently, unknown microorganisms that could not be recognized in culture.

The Human Microbiome Project (HMP) is presented as an example of the massive amount of data that can be generated by these techniques and that can be used on an extensive range of applications generating knowledge not only for the bacterial communities but also the processes in the oral cavity. Besides the HMP, molecular identification of microorganisms in various environments of the oral cavity either in health or in cases of oral or systemic pathology have increased in literature. These data are scattered and a database that gathers the published information with a research/analysis tool is extremely useful for researchers dedicated to the study of the oral cavity.

**Goals:** To create a database with the microorganisms identified by genomic studies in samples from various environments of the oral cavity. To associate this database to the existing database OralOme.

**Materials and Methods:** Bring together the information published in studies with identification of microorganisms by molecular techniques in various environments of the oral cavity in a database. The new database was designed to interact with the OralOme database allowing the exploration of microorganisms associated with the different environments of the oral cavity not only by name but also by the proteins produced by them.

**Results:** The analysis of 111 articles published up to January 2014 showed 1399 species that represent 181 genera in the oral cavity. These values are above the current values existing on the OralCard database that contains bacterial proteins. It also appears that the majority of typical species of the oral cavity (previously identified by cultivation techniques) is found in the oral cavity by molecular techniques. However, these new techniques detect other bacterial species cultured and often distinguish strains and clones are characteristic of the oral cavity.

**Conclusion:** A database was created with the information of microbiome of the oral cavity, which is related to the OralOme database that provides information about the proteome of the oral cavity, creating a tool that contains the "total molecular evidence" of the oral cavity.

**Key-Words:** human microbiome, microhabitats, genome, OralOma, database

# 1 Introdução

## 1.1 Cavidade oral

A cavidade oral é a maior porta de entrada de microrganismos no corpo humano (2). É um ambiente húmido que mantém uma temperatura relativamente constante entre 34 a 36°C com um pH perto da neutralidade na maioria das áreas e suporta o crescimento de uma enorme variedade de microrganismos. Contudo a boca é considerada um ambiente heterogéneo constituído por diferentes estruturas anatómicas onde existem vários habitats com características específicas, sendo caracterizados por diferentes fatores que suportam o crescimento das diferentes comunidades bacterianas (3).

A boca possui tanto tecidos duros (dentes) como tecidos moles (mucosas). Os dentes podem ser descritos como tecidos duros que oferecem diferentes locais para a colonização bacteriana, acima da gengiva (supragengival) e abaixo da gengiva (subgengival). Em contraste a mucosa oral é caracterizada pela contínua descamação das células da superfície epitelial, que rapidamente eliminam as bactérias aderentes. A mucosa oral que cobre mucosa jugal, língua, gengiva, palato e o pavimento da boca varia de acordo com o lugar anatómico, sendo que o epitélio pode ser queratinizado (palato) ou não queratinizado (sulco gengival). A área entre o epitélio juncional da gengiva e dos dentes (sulco gengival) providencia um sítio único de colonização que inclui os dois tipos de tecidos (dentes e mucosas). A língua tem uma superfície constituída por diferentes tipos de papilas o que proporciona um lugar de colonização bacteriana protegido da remoção mecânica (3,4).

As superfícies orais estão em constante contacto com a saliva e o fluido crevicular. Estes fluidos são essenciais para a manutenção do ecossistema oral, uma vez que providenciam água, nutrientes, fatores de aderência e fatores antimicrobianos. O ambiente supragengival é banhado pela saliva enquanto o ambiente subgengival é banhado principalmente pelo fluido crevicular.

### 1.1.1 Saliva

A saliva é uma mistura complexa que entra para a cavidade oral através dos ductos das glândulas salivares *major* (glândulas parótidas, glândulas submandibulares e as glândulas sublinguais) e glândulas salivares *minor*. É constituída por 99% de água e contém glicoproteínas, proteínas, hormonas, vitaminas, ureia e diversos iões. A

concentração dos diversos componentes varia de acordo com o fluxo salivar (5). A saliva ajuda a manter a integridade dos dentes ao providenciar iões de cálcio, fosfato, magnésio e flúor, elementos essenciais para a remineralização do esmalte dentário.

A saliva além de constituir uma fonte de substrato para os microrganismos também tem fatores de defesa não específicos como mucinas, glicoproteínas salivares, lactoferrina, lisozima, peroxidase, histatina e cistatinas, sendo que a composição salivar influencia diretamente o crescimento microbiano (3).

### **1.1.2 Fluido Crevicular**

O fluido crevicular é um exsudado originário do plasma sanguíneo que passa para a gengiva através do epitélio juncional e que banha o sulco gengival e flui ao longo dos dentes. A difusão do fluido gengival em indivíduos saudáveis é baixo, mas aumenta durante situações de inflamação.

A composição do fluido crevicular é similar ao plasma e contém proteínas, leucócitos, anticorpos, interleucinas, complemento, fatores de crescimento e hormonas. Estes componentes estão especialmente interligados com o desenvolvimento de microrganismos como a *Porphyromonas gingivalis* e outros gram-negativos que são frequentemente associados à doença periodontal (3).

## **1.2 Ecossistema da cavidade oral**

A cavidade oral humana é um complexo ecossistema aberto onde o hospedeiro, os microrganismos e os fatores externos se combinam em equilíbrio dinâmico (6,7).

O ecossistema oral é influenciado por diversos fatores como a temperatura, pH, potencial oxidação-redução, a disponibilidade de água e nutrientes, a anatomia das estruturas orais, o fluxo salivar e das substâncias antimicrobianas. Cada fator influencia especificamente a seleção de microrganismos disponíveis e o equilíbrio entre as populações bacterianas.

### **1.2.1 Fatores físico-químicos**

Os fatores físico-químicos resultam da combinação da ação do hospedeiro, dos microrganismo e dos fatores externos. O crescimento dos microrganismos é influenciado

por 5 variáveis distintas: temperatura, pH, disponibilidade de água e nutrientes e o potencial de ação-redução, sendo que a água não é um fator limitante, uma vez que a boca é constantemente banhada com saliva e fluido crevicular.

A temperatura da cavidade oral é relativamente constante, variando entre 34°C a 36°C, sendo que é mais variável na mucosa e na superfície supragengival dos dentes. A temperatura da cavidade oral permite assim o desenvolvimento de um largo espectro de microrganismos.

O pH ou a concentração do íon hidrogénio no ambiente afeta diretamente os microrganismos e as enzimas microbianas, como também influencia a dissolução de várias moléculas que indiretamente influencia os microrganismos. O pH mantém-se perto da neutralidade (6.7 a 7.3), sendo que a saliva funciona como tampão e ajuda na manutenção do pH através de 2 mecanismos: primeiro, o fluxo salivar elimina os hidratos de carbono que seriam metabolizados pelas bactérias para a formação de ácidos; segundo, a acidez dos alimentos e os ácidos da metabolização bacteriana são neutralizados pela atividade de tamponamento da saliva, devido à presença de bicarbonato na constituição da saliva. Após a ingestão de açúcar o pH pode descer abaixo de 5.0, sendo que o consumo frequente de açúcar favorece o crescimento de bactérias acídicas como os *Lactobacillus* e *S. mutans* predispondo a formação de cáries dentárias (8,9). A área subgengival é banhada pelo fluido crevicular e não sofre da ação de tamponamento da saliva, tendo assim maior variação do pH (7.5 a 8.5). Este pH mais alcalino do fluido crevicular e das bolsas periodontais exerce um poder seletivo na colonização desta área pelos microrganismos patogénicos periodontais (10,11).

A boca é caracterizada por distintos lugares com potencial de oxidação-redução diferentes, permitindo o crescimento de bactérias aeróbias, anaeróbias facultativas e anaeróbias. Em geral o dorso da língua, a mucosa palatina e bucal são um ambiente aeróbio com potencial redox positivo favorecendo o crescimento de bactérias anaeróbias facultativas. O sulco gengival e as superfícies proximais dos dentes tem baixo potencial redox e alta concentração de bactérias anaeróbias obrigatórias. O potencial redox vai diminuindo com o avanço da formação da placa bacteriana, resultado do consumo de oxigénio pelas bactérias anaeróbias facultativas e da diminuição da difusão do oxigénio através da placa, explicando assim o aumento de bactérias anaeróbias obrigatórias durante a formação da placa (12).

O nível de populações bacterianas é altamente controlado pela disponibilidade de substrato, de acordo com a Lei do Mínimo de Liebig em que o crescimento de cada organismo está limitado pelo substrato requerido que está presente na menor concentração. Na cavidade oral os microrganismos supragengivais têm acesso direto aos nutrientes endógenos (saliva) e exógenos (dieta), sendo que a saliva é uma fonte importante de nutrientes e consegue sustentar o crescimento dos microrganismos na ausência de nutrientes exógenos. O sulco gengival não está exposto diretamente à saliva e o seu fornecimento de nutrientes provém do fluido crevicular que tem origem do plasma e que tem fatores de crescimento como a vitamina k que é substrato da *P. gingivalis*, bactéria Gram (-) associada à doença periodontal nos adultos (13).

### **1.2.2 Fatores do hospedeiro**

A composição do microbioma oral varia consoante a idade, as variações hormonais, a dieta, o fluxo salivar e o sistema imune.

O neonato começa logo o seu contacto com as bactérias da flora comensal do útero, vagina e períneo, contudo estas bactérias não colonizam a cavidade oral da criança, sendo que a cavidade oral humana costuma ser estéril até ao nascimento. Logo nas primeiras horas após o nascimento a cavidade oral começa a ser colonizada pelas espécies pioneiras. Após a colonização das mucosas, a composição bacteriana vai-se alterando com a erupção dentária até à idade avançada, sendo que aqui vai ser influenciada pela diminuição do fluxo salivar, alterações do sistema imune e das deficiências nutricionais (13,14).

As variações hormonais, pelo aumento dos níveis das hormonas esteroides, como é característico da puberdade e da gravidez, estão associadas à inflamação gengival que é acompanhada do aumento do exsudado gengival. Estas alterações induzidas por hormonas causam alterações no microbioma oral do sulco gengival, uma vez que estas hormonas funcionam como fatores de crescimento para os microrganismos subgengivais (16).

Os fatores genéticos influenciam também a suscetibilidade a determinadas doenças, como o caso da cárie dentária e das doenças periodontais. Vários fatores contribuem para isto, como os fatores imunológicos, a fisiologia individual e o

metabolismo o que pode oferecer melhores condições a determinados organismos, aumentando assim a suscetibilidade a doenças em certos indivíduos (17).

### **1.2.3 Fatores bacterianos**

Para se estabelecerem na cavidade oral as bactérias tem de se aderir a alguma superfície, dentes ou mucosas, o que lhes vai providenciar resistência ao fluxo salivar.

As bactérias também podem colonizar as superfícies do hospedeiro, aderindo a outras bactérias, fenómeno de co-agregação Este segundo tipo é importante para o desenvolvimento da placa dentária, uma vez que permite as bactérias se estabelecerem sem estar aderidas diretamente à película adquirida (18).

As interações bacterianas são um importante fator a ter em conta, uma vez que esta flora comensal se encontra em harmonia em situações de saúde. Contudo a competição e os mecanismos antagonistas entre bactérias pode levar a uma rutura da homeostasia e dar lugar assim a uma descompensação da flora comensal, dando lugar a uma situação de patologia (19).

### **1.2.4 Fatores externos**

Está bem documentado que a dieta do hospedeiro afeta diretamente as comunidades bacterianas, sabe-se que por exemplo o alto consumo de sacarose leva ao desenvolvimento de *S. mutans* e *Lactobacillus*, que por sua vez vão fermentar a sacarose em lactato, diminuindo assim o pH oral, favorecendo o aparecimento de bactérias acidófilas e também ao aparecimento de cárie dentária (20).

Outro fator importante é a higiene oral, com a remoção da placa pela escovagem e a utilização do fio dentário. Em adição, os dentífricos contêm agentes antimicrobianos que melhoram a eficácia da higienização e ajudam a diminuir a carga bacteriana. Estes agentes microbianos ajudam diminuindo a adesão das bactérias à superfície dentária, bem como reduzem o crescimento bacteriano, inibindo seletivamente aqueles microrganismos associados a doenças orais, inibindo fatores de virulência tal como a produção de ácidos ou inibindo a ação de proteases. O flúor encontrado nas pastas de dentes e nos colutórios reduz a incidência de cárie dentária, estabilizando a composição da microflora por redução do rácio de produção de ácidos e prevenindo assim a queda do pH aquando da ingestão de hidratos de carbono (21,22).

As doenças e a medicação levam a efeitos colaterais, como a hipofunção das glândulas salivares e xerostomia pela toma de medicação xerogénica, tratamentos em que haja irradiação de cabeça e pescoço e doenças específicas, como o caso da síndrome de Sjögren. Havendo um menor fluxo salivar, a capacidade de eliminar açúcares está comprometida, e muitas vezes para compensar a boca seca a ingestão de bebidas com alto teor em sacarose contribui para o aumento de açúcares na boca o que leva ao desenvolvimento de bactérias como *S.mutans*, *Lactobacillus*, *Estafilococcus* e *Candida*, enquanto os níveis de *S.sanguis*, *Neisseria*, *Bacteroides* e *Fusobacterium* está reduzidos em comparação com situações de saúde. Este tipo de indivíduos tem mais suscetibilidade à cárie dentária. Por outro lado os antibióticos sistémicos podem entrar na cavidade oral através do fluido crevicular, levando a alterações da flora bacteriana, uma vez que podem suprimir algumas bactérias e outras podem sobre desenvolver-se por serem resistentes às substâncias em questão (3).

#### **1.2.5 Outros fatores**

Outros fatores externos podem afetar o microbioma oral, o que inclui o uso de próteses, pacientes fumadores, uso de contraceptivos orais, desnutrição, macro ambiente do hospedeiro e a exposição a bactérias exógenas (3).

O ecossistema funciona como uma comunidade tendo o seu clímax como uma situação de equilíbrio dinâmico baseando a sua estabilidade na homeostasia. A homeostasia e a sucessão bacteriana são importantes na microbiologia oral, uma vez que alguns fatores como a dieta com alto consumo de sacarose, alteração da flora comensal e aparecimento de um microrganismo patogénico podem quebrar irreversivelmente este equilíbrio, resultando em alterações patológicas da cavidade oral (23,24).

### **1.3 Microbioma oral**

O termo microbioma humano foi sugerido por Joshua Lederberg e refere-se à comunidade comensal ecológica, simbiótica e os microrganismos patogénicos que partilham o corpo humano (2). Os microrganismos encontrados na cavidade oral são referidos como microflora oral, microbiota oral e mais recentemente são designados de microbioma oral (25).

Devido aos vários nichos existentes, a cavidade oral abriga um dos mais diversos microbiomas do corpo humano, incluindo vírus, fungos, protozoários, archea e bactérias. Individualmente os microbiomas orais são altamente específicos ao nível da espécie e mostram algumas variações a nível geográfico (26).

Está demonstrado que os microrganismos da cavidade oral são a causa de várias doenças infecciosas orais, incluindo a cárie dentária, doença periodontal, infecção endodôntica, osteíte alveolar e amigdalite (25). A evidência refere ainda a ligação de bactérias orais a diversas doenças sistêmicas (27) como a doença cardiovascular (28), partos prematuros (29), diabetes (30) e pneumonia (31).

### **1.3.1 Biofilme oral**

Atualmente, podemos definir biofilme dentário como uma comunidade com diversos microrganismos que habitam uma unidade estrutural com vias complexas de comunicação entre as diferentes espécies (32).

A estabilidade do biofilme oral representa um balanço dinâmico conseguido pelas interações sinérgicas e antagónicas das espécies que o constituem (33).

O desenvolvimento da comunidade microbiana envolve uma sucessão de populações, sendo que na cavidade oral de um recém-nascido a colonização primária do habitat começa pelas populações microbianas pioneiras de *S. mitis biovar*, *S. oralis* e *S. salivarius* (14, 34). Estes microrganismos pioneiros ocupam os nichos e modificam o habitat, fornecendo a oportunidade de desenvolvimento de novas populações. À medida que o processo se desenvolve, aumenta a diversidade e a complexidade das comunidades microbianas. A sucessão acaba quando não existem mais nichos disponíveis para as novas populações, atingindo-se o clímax da comunidade (3).

O desenvolvimento da placa dentária segue um padrão de sucessão geral sendo influenciada por diversos fatores. Após a escovagem dos dentes, a placa dentária inicia-se com a deposição de um filme proteico acelular, a película adquirida que é composta maioritariamente por saliva e fluido crevicular com proteínas (albumina, lisozima e proteína rica em prolina), glicoproteínas (lactoferrina, IgA, IgG e amilase), fosfoproteínas e lípidos. As bactérias colonizam a película 2-4 horas após a escovagem, sendo os pioneiros maioritariamente *Streptococcus* (*S. sanguis*, *S. oralis* e *S. mitis*), em menor número *Neisseria* e *Actinomyces*, e as bactérias com menor afinidade pela película são

eliminadas pelo fluxo salivar. Após a colonização inicial, os microrganismos pioneiros crescem rapidamente, formando micro - colónias que estão envolvidas pela matriz extracelular composta por moléculas bacterianas e do hospedeiro. Durante este processo a alteração do ambiente pelos pioneiros permite a colonização por outros grupos bacterianos como a *Veillonella* e *Haemophilus* (48 horas após a escovagem). Com a formação das comunidades bacterianas começam a surgir as inter-relações que incluem co-agregação, produção de substâncias antibacterianas e cadeias alimentares que aumentam a diversidade da comunidade. Também o consumo de oxigénio por espécies anaeróbicas favorece a colonização de microrganismos anaeróbios obrigatórios como *Fusobacterium*, *Bacteroides* e espiroquetas (1 a 2 semanas após a escovagem). Se a placa se continua a acumular, aumenta a complexidade da microflora até que o clímax da comunidade seja atingido (2 a 3 semanas após a escovagem) (3).

Esta relação mutualista é um aspeto importante do desenvolvimento do biofilme em geral em que as novas e modernas técnicas de pesquisa aumentaram o nosso conhecimento sobre a ecologia das comunidades bacterianas da cavidade oral (35).

### **1.3.2 Identificação das espécies presentes no biofilme oral: Análises moleculares**

Na microbiologia tradicional, cada espécie era estudada individualmente, contudo neste caso do biofilme dentário em particular, todos os organismos coexistem e cada espécie está dependente das outras bactérias presentes. A abordagem individual da microbiologia tradicional revelou-se bastante limitada para a identificação e estudo das bactérias que constituem o biofilme oral. Até na intervenção do médico dentista a sua intervenção desde as estratégias de diagnóstico, tratamento e até prognóstico devem sempre considerar uma abordagem global e ecológica do biofilme dentário.

Devido à complexa variedade de espécies, do biofilme oral tem sido desenvolvidas métodos de investigação únicos para este tipo de organismos. Os métodos de cultura bacteriana mostram-se insuficientes para a análise deste biofilme, uma vez que diversas bactérias são viáveis na cavidade oral mas não cultiváveis. Tem sido sugerido que menos de 1% dos microrganismos podem ser cultivados no laboratório, significando que a maioria das bactérias orais escapa aos métodos de deteção microbiana clássica (36).

Para entender melhor a etiologia das doenças causadas pelo biofilme oral primeiro é preciso identificar as espécies bacterianas envolvidas. Para este tipo de identificação, o

desenvolvimento das técnicas de genética molecular (Tabela I) tem sido um recurso importante, permitindo a detecção das espécies presentes no biofilme dentário e assim um diagnóstico molecular mais preciso e específico de cada situação de doença com causa microbiana ou em que ocorram alterações do microbioma.

A principal aplicação destas técnicas foi permitir tanto aos investigadores como aos clínicos a rápida expansão do conhecimento sobre o ambiente microbiano da cavidade oral, criando assim uma maior disponibilidade destas técnicas nos laboratórios clínicos, e facilitando assim a obtenção do perfil individual do biofilme de cada indivíduo. Com a identificação individual é possível a administração de um tratamento personalizado. Por exemplo, o laboratório OralDNA® Labs disponibiliza aos médicos dentistas um teste molecular baseado em PCR para identificação de bactérias orais patogénicas, o que evita a utilização empírica de antibióticos que são desnecessários ou inapropriados e provocam a resistência a antibióticos por certos microrganismos.

É preciso ter em consideração o custo e a praticabilidade destas técnicas, uma vez que algumas delas tem um custo demasiado elevado para o uso rotineiro no diagnóstico de infeções orais, contudo alguns ensaios moleculares começaram a ser standardizados e a ser disponibilizados sobre a forma de *kits* o que é relativamente acessível com a vantagem de se ter acesso a uma avaliação individual personalizada rápida que foca um tratamento personalizado (35).

### **1.3.3 Taxonomia molecular-16S rRNA**

O gene 16S rRNA é um ótimo marcador para os estudos taxonómicos uma vez que é um gene ubíquo aos procariotas, a sua função não se alterou, sendo que as suas sequências aleatórias são mais precisas para medida do tempo (evolução), tem regiões conservadas que podem ser utilizadas para desenhas *primers* de amplificação e nove regiões hipervariáveis (V1-V9) que podem ser utilizadas eficientemente para distinção entre taxas e por último o gene 16S rRNA (1500pb) tem o tamanho suficiente para fins informáticos.

A utilização do gene 16S rRNA como uma ferramenta de identificação microbiana depende de dois elementos chave. A deposição das sequências de nucleótidos em bases de dados públicas ou privadas e a aplicação e a colocação de rótulo específico a cada sequência, estando assim acessíveis e permitindo a sua comparação com novos estudos

de identificação que tem vindo a aumentar exponencialmente a quantidade de bactérias identificadas (37,38).

A utilização do gene 16S rRNA como molécula identificadora foi a base para o desenvolvimento de várias técnicas de identificação molecular das quais descrevemos de seguida algumas. Algumas destas técnicas embora não usem como molécula o 16S rRNA baseiam-se nos ácidos nucleicos para a identificação das bactérias.

#### **1.3.3.1 16S rRNA Gene Sequencing**

O gene ribossomal 16S RNA é altamente conservado sendo utilizado para a criação de árvores e de relações filogenéticas.

Com o desenvolvimento das técnicas de PCR, método de amplificação, permitiu eliminar a necessidade das culturas bacterianas, possibilitando a identificação de espécies não cultiváveis.

Nesta técnica é recolhida uma amostra, sendo depois purificado o DNA da amostra. Após a purificação, o gene 16S rRNA é amplificado do DNA utilizando *primers* específicos. Depois tanto o gene inteiro ou as regiões hipervariáveis podem ser amplificadas e então o produto do PCR é sequenciado e comparado com a informação de uma base de dados que contenha as espécies conhecidas, em que se houver semelhança > 99% existe correspondência a nível da espécie e se a semelhança for apenas > 97% existe correspondência a nível do género (38).

#### **1.3.3.2 Checkerboard DNA–DNA Hybridization**

Esta técnica foi desenvolvida por Socransky e é considerada o “*gold standard*” de análise do biofilme molecular. Esta técnica consegue hibridizar uma grande quantidade de amostras de DNA com sondas de DNA suportadas numa única membrana.

A técnica permite a análise de várias amostras simultaneamente e a identificação das várias espécies da amostra, mostrando-se assim de grande utilidade para a análise da placa dentária.

Esta técnica está limitada às bactérias que podem ser cultivadas devido ao uso do genoma completo, contudo isto pode ser contornado através do método “*reverse capture checkerboard hybridization*” em que se passaram a utilizar *primers* universais. Esta

alteração ao método tradicional permite a hibridização simultânea de 1350 amostras numa só membrana (39,40).

#### **1.3.3.3 Denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE)**

Esta técnica conjuga o PCR com a eletroforese e permite a análise das comunidades bacterianas. Aqui são amplificados vários marcadores genéticos, incluindo o 16S rRNA, e depois são analisados num gel desnaturante. No gel são apresentadas bandas e cada uma delas representa uma população bacteriana. Depois cada banda pode ser recortada individualmente para a análise e sequenciação para determinar as espécies presentes (41).

#### **1.3.3.4 Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism (T – RFLP)**

É uma técnica de identificação genética baseada em PCR para o estudo da estrutura da comunidade bacteriana, baseando-se nas variações do gene 16S rRNA.

Os fragmentos de DNA gerados são separados por eletroforese capilar. Um dos *primers* ou o par de *primers* é marcado com fluorescência e usado para amplificar a região selecionada do gene através de PCR. O fragmento resultante é digerido com endonucleases de restrição e os *Terminal Restriction Fragments (T-RFs)* são separados por um analisador automático de DNA, sendo que os mais comuns são o Beckman CEQ™, ABI PRISM® e MegaBACE™. Depois a diversidade microbiana pode ser estimada analisando os picos dos T-RFs.

Esta técnica tem sido útil para identificar diferentes perfis microbianos na saliva humana, alterações das comunidades bacterianas após algum tipo de tratamento e as bactérias presentes nos canais dentários infetados (42,43).

#### **1.3.3.5 Denaturing high– performance liquid chromatography (DHPLC)**

DHPLC compara dois ou mais cromossomas numa mistura desnaturada de *amplicons* de PCR, revelando a presença de mutações pela diferente retenção de homo ou *heteroduplex* de DNA num suporte cromatográfico de fase reversa sob desnaturação parcial.

Tem assim a vantagem de permitir a detecção de pontos de mutação e ajudar a compreender a evolução humana e o mapeamento de genes (44).

#### **1.3.3.6 Pyrosequencing**

Método de sequenciação genética baseado no processo na síntese de sequenciação. Esta técnica usa uma série de enzimas que detetam eficazmente os nucleótidos sequenciados durante o processo de síntese.

Caracterizado por ser um método rápido que permite simultaneamente identificar os micróbios e detetar resistência a antibióticos tem sido assim utilizado para determinação da diversidade bacteriológica nos biofilme crónicos (45).

A Tabela I apresenta o resumo de algumas das técnicas moleculares para identificação de microrganismos do biofilme oral, apresentando ainda as respetivas vantagens e desvantagens de cada técnica.

Tabela I - Resumo de algumas das técnicas moleculares usadas para a identificação de microrganismos do biofilme oral e respectivas vantagens e desvantagens. Adaptado de (33).

<b>Método molecular</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
16S rRNA Gene Sequencing	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificação de espécies não cultiváveis</li> <li>• Alta capacidade de análise</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baixa resolução ao nível da espécie</li> <li>• Limitada para distinção de novas espécies</li> </ul>
Checkboard DNA-DNA Hybridization	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análise de várias amostras simultaneamente</li> <li>• Identificação das várias espécies da mesma amostra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitada às espécies cultiváveis</li> <li>• Método trabalhoso</li> </ul>
DGGE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cada banda representa uma população bacteriana diferente</li> <li>• Mostra abundância relativa das espécies recolhidas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificuldade em ter resultados reproduzíveis</li> <li>• Múltiplas sequências bacterianas podem migrar para outras bandas</li> </ul>
T-RFLP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deteção rápida da diversidade genética</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessário alto poder computacional</li> <li>• Requer novos <i>softwares</i> e bases de dados</li> </ul>
DHPLC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deteção de pontos de mutação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágios iniciais para o estudo do biofilme dentário</li> <li>• Aguarda otimização da tecnologia</li> </ul>
Pyrosequencing	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resultados rápidos</li> <li>• Detetar resistência a antibióticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não sequencia inteiramente o gene 16S rRNA</li> </ul>

#### 1.4 Ciências Ómicas e Bioinformática

A biologia transformou-se quando começaram a ser sequenciados os genomas de diferentes organismos. A integração de várias áreas de conhecimento permitiram avançar os estudos em relação à genómica, os processos de transcrição das informações contidas nos genes, a transcriptómica, bem como a compreensão do conjunto dos produtos destes genes pela proteómica.

O termo “ómicas” refere-se à análise global dos sistemas biológicos, o que tem gerado uma quantidade elevada de dados. Surgem assim uma quantidade de novas subdisciplinas ómicas, cada uma com o seu próprio conjunto de instrumentos, técnicas,

*software* e base de dados. Estas novas tecnologias impulsionaram estas novas áreas de investigação. A enorme quantidade de dados gerada só pode ser manipulada com o desenvolvimento da bioinformática e da biologia computacional que permite o armazenamento, gestão e análise da quantidade massiva de dados gerados (46).

#### **1.4.1 GenBank ®**

É uma base de dados que contém as sequências de nucleótidos de cerca de 26000 espécies que foram descritas formalmente. Estas sequências foram obtidas primariamente da submissão de laboratórios individuais e de lotes de projetos de sequenciação em larga escala, incluindo “whole-genome shotgun” (WGS) e projetos de amostras ambientais.

O GenBank integra a “International Nucleotide Sequence Database Collaboration” e compreende as seguintes bases de dados “DNA DataBank of Japan (DDBJ)”, “the European Molecular Biology Laboratory (EMBL)”, e “GenBank at NCBI” que trocam informações diariamente assegurando assim uma cobertura mundial.

Está disponível através do *website* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/> e integra informação da maior base de dados de sequenciação de DNA e de aminoácidos das proteínas, disponibilizando informação taxonómica, genómica, mapeamento e informação sobre o domínio e estrutura de proteínas.

O GenBank usa do algoritmo “Basic Local Alignment Search Tool (BLAST)”, compara informações de sequencias biológicas primarias, comparando sequencias de nucleótidos ou de aminoácidos das proteínas com sequencias de bases de dados, calculando o nível de significância estatística das combinações podendo assim definir relações evolucionárias e inter-funcionais entre sequencias e também identificação de membros das famílias genéticas (47).

#### **1.4.2 The Human Oral Microbiome Database (HOMD)**

A base de dados HOMD e o *website* associado (<http://www.homd.org/>) foram criados sobre o contrato "A Foundation for the Oral Microbiome and Metagenome" do “The National Institute of Dental and Craniofacial Research”. É uma estrutura taxonómica estável para identificação bacteriana sem nome e uma ferramenta para análise das sequências 16S rRNA e das informações do genoma oral.

O HOMD descreve a informação relacionada com as espécies microbianas orais, das espécies procariotas, tanto bactérias como archaea. São utilizados métodos moleculares que usam sequências de 16S rRNA de espécies isoladas ou as sequências 16S rRNA baseadas nas bibliotecas de clones. As estirpes ou os clones sequenciados podem ser agrupados filogeneticamente quando apresentam similaridade maior a 98.5% ou agrupados taxonomicamente com base nas sequências 16S rRNA.

Quando foi desenvolvida continha no total 619 identificações bacterianas válidas, destas, 151 identificações tinham pelo menos uma sequência genómica ou uma anotação disponível e 65 tinham a sequenciação do genoma em progresso. A HOMD lista um total de 747 genomas microbianos, destes 747 genomas, 50 tem uma anotação dinâmica, 477 tem anotação estática e permanecem em progresso. Dos 527 genomas anotados, 181 tem a sequência genética completa, 19 tem sequência parcial e 327 tem alta cobertura de sequenciação. Os metadados que acompanham os genomas são obtidos do repositório da sequência original e providenciados como tal.

Esta base de dados contém vários tipos de informação sobre os microrganismos da cavidade oral humana, incluindo taxonomia, genómica e bibliográfica. Providência assim uma interface na pesquisa e navegação entre os diferentes tipos de conteúdo, originando um *software* baseado na web para análise e tratamento da informação contida. Os diferentes tipos de informação para o mesmo microrganismo estão interligados pelo HOT Ids (48).

### 1.4.3 OSU CORE database

Esta base de dados sobre o microbioma oral está disponível através do *website* <http://microbiome.osu.edu/> e foi desenhada para identificar as bactérias de amostras clínicas.

Esta ferramenta fornece o acesso ao CORE, uma base de dados com as informações filogenéticas da identificação das sequências de 16S rDNA que representam o microbioma oral.

Aqui encontram-se as sequências 16S das bactérias que habitualmente residem na cavidade oral humana que estão classificadas segundo *phylogenetic maximum likelihood model*, melhorando assim a precisão de identificação ao nível da espécie, género e filo. No entanto esta base de dados não é um recurso para identificação da nomenclatura e das

estirpes referenciadas, uma vez que todas as sequências são identificadas através do acesso ao “GenBank” para evitar confusões ou ambiguidades (49).

#### **1.4.4 Bioinformatics Resource for Oral Pathogens (BROP)**

Com o tempo têm sido decifradas sequências genômicas completas de vários microrganismos patogênicos orais e várias informações de múltiplas fontes independentes tem sido disponibilizadas para o mesmo genoma, apresentando assim um desafio ao uso eficiente da informação disponibilizada.

Surgiu assim a ferramenta “Bioinformatics Resource for Oral Pathogens” que integra a informação disponível de várias fontes bioinformáticas, facilitando assim a sua comparação, análise e extração de dados.

Está disponível através do website <http://www.brop.org/> e apresenta:

- Visualizador do gráfico do genoma, que permite comparação lado a lado das diferentes anotações sobre o mesmo genoma (“GenomeView”).
- Uma via de extração automática de algoritmos para que se mantenham as anotações dos genomas atualizadas,
- Uma ferramenta que permite comparação dos genomas (“Genomewide ORF Alignment” (GOAL))
- A base de dados dos microrganismos patogênicos da cavidade oral (“Oral Pathogen Microarray Database” (OPMD))

Os modelos e a informação apresentados nesta ferramenta são uteis não apenas para os microrganismos patogênicos orais, mas para informação genômica de todos os tipos, sendo uma boa ferramenta para estudo de outros genomas microbianos como os genomas microbianos do NCBI (50).

#### **1.4.5 OralOme**

O OralOme surge da falta de uma ferramenta que reúna as informações dos estudos de proteômica. Esta base de dados, OralOme, resulta da compilação de todos os estudos de proteômica de identificação de proteínas.

A base de dados gerada com a criação do OralOme fornece assim mais uma ferramenta aos investigadores e/ou clínicos na área da biologia oral facilitando assim o

estudo do proteoma da cavidade oral, sendo fundamental para detetar possíveis alterações na quantidade e tipo de proteínas presentes na cavidade oral. Mostra-se assim como uma ferramenta útil para a pesquisa e desenvolvimento de marcadores moleculares específicos de determinada patologia, desenvolvimento de testes de diagnóstico e prognóstico contribuindo para a descoberta de novos agentes terapêuticos (51).

#### **1.4.6 OralCard**

O OralCard é uma ferramenta bioinformática dedicada à investigação científica em Saúde Oral. Esta ferramenta resulta da parceria do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa com o grupo de Bioinformática da Universidade de Aveiro.

Esta ferramenta criada após o projeto OralOme que compila toda a informação sobre o proteoma oral, permite analisar e integrar os dados do OralOme, contribuindo para a elucidação da biologia oral e para o desenho de estratégias para a identificação de biomarcadores de patologias orais e sistémicas.

Encontra-se disponível em <http://bioinformatics.ua.pt/OralCard/> e está subdividido em 3 bases diferentes que se podem aceder através da pesquisa pelos nomes das proteínas salivares (código Uniprot), pelo nome da doença (termo MeSH da doença) e pelo organismo específico.

Funciona assim como um recurso chave para os pesquisadores da área a compreender a fundação molecular implicada na biologia dos mecanismos das diversas patologias da cavidade oral (52).



## 2 Objetivos

Atualmente existem numerosos estudos de genómica de identificação de microrganismos na cavidade oral em situações fisiológicas e em situações patológicas, sendo que alguns dos estudos comparam as duas situações. Não obstante, os resultados destes estudos estão dispersos pela literatura científica e a complexidade do sistema oral torna a sua recolha, comparação e interpretação uma tarefa morosa e nem sempre concretizável. Portanto, a elaboração de uma base de dados, em que se faça a compilação de todos os estudos realizados até ao momento com possibilidade de atualização no futuro, com uma ferramenta de pesquisa associada, seria de extrema utilidade para os investigadores.

Com a elaboração deste trabalho pretende-se construir a base de dados OralM, onde se vai compilar e listar todos os microrganismos associados à cavidade oral que foram identificados por técnicas de genómica até à data. Esta base de dados terá uma ferramenta de pesquisa associada que promoverá a acessibilidade à informação disponível.

Espera-se que a base de dados elaborada sirva de referência e se mostre como um valioso recurso para ajudar os investigadores a clarificarem o complexo biológico que é a cavidade oral.

Pretende-se que este trabalho aumente o conhecimento atual sobre biologia específica da cavidade oral promovendo assim o desenvolvimento de novos testes de diagnóstico, novas terapêuticas mais seletivas e eficazes e, com isso, melhorar o prognóstico de condições patológicas relacionadas a microrganismos neste ambiente tão específico.

Tenciona-se adicionar a base de dados produzida com este trabalho à ferramenta bioinformática, OralCard onde estão neste momento depositados os dados de estudos de proteómica. Cria-se assim uma base de dados conjunta em que é possível ter a “evidência molecular total” para os microrganismos da cavidade oral, sendo que esta informação é extremamente útil do ponto de vista biológico e clínico.



### 3 Material e Métodos

A Figura 1 representa sob a forma de fluxograma as etapas seguidas para a criação da base de dados OralM, ajudando assim a entender de forma simplificada a metodologia adotada para a realização deste trabalho (Figura 1).

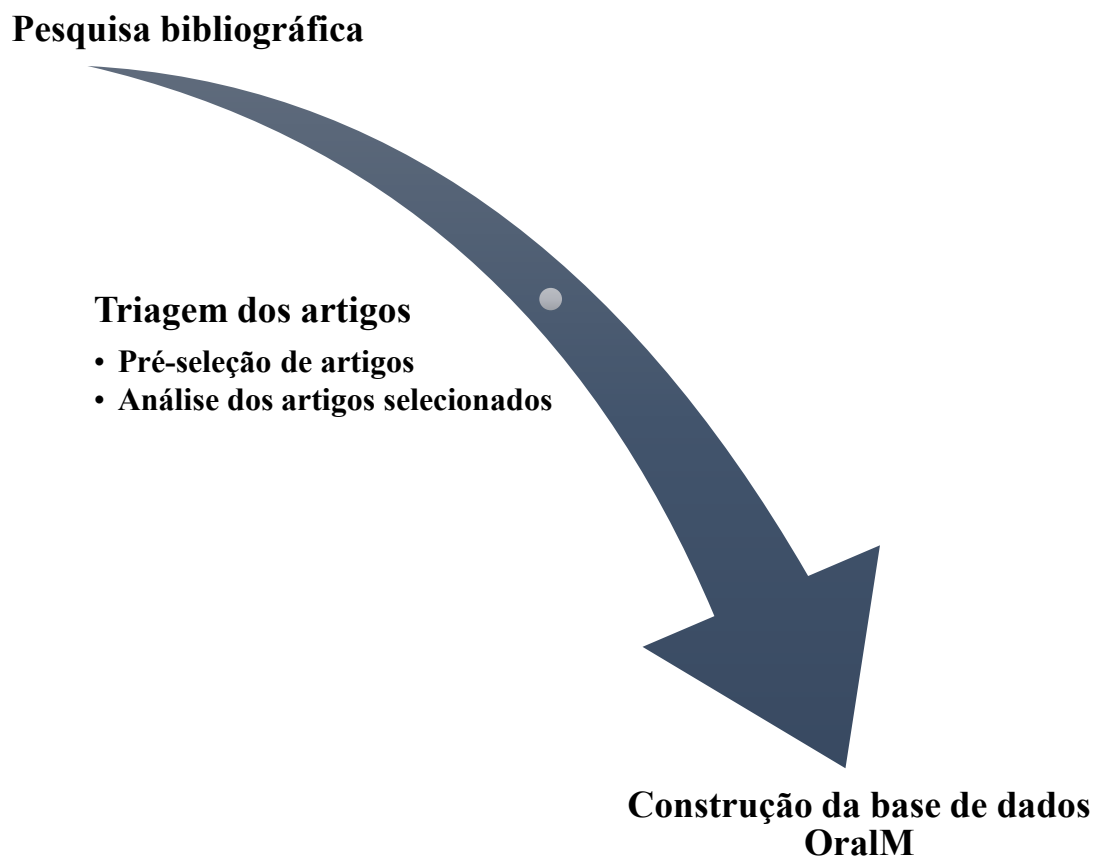


Figura 1 - Fluxograma da metodologia seguida neste trabalho



### 3.1 Pesquisa Bibliográfica

O primeiro passo foi reunir os diversos estudos de genómica que utilizavam a técnica 16S rRNA para identificação bacteriana.

Para fazer a pesquisa recorreu-se ao arquivo digital de ciências da vida e biomédicos “US National Library of Medicine National Institutes of Health” (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

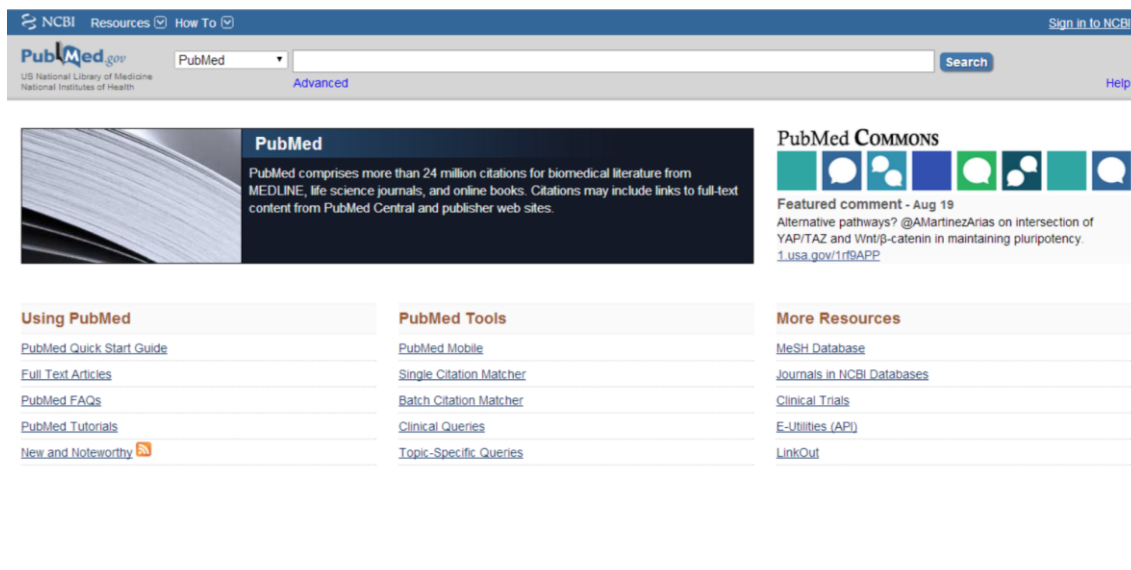


Figura 2 - US National Library of Medicine National Institutes of Health disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

No dia 15 de Janeiro de 2014, de maneira a incluir todos os termos relacionados com os microrganismos identificados na cavidade oral pela técnica genómica de sequenciação do gene 16S rRNA foram pesquisados os seguintes termos no título e/ou abstract dos artigos:

- (Bacteri\*) and (16S) and (oral),
- (Microb\*) and (16S) and (oral),
- (Archaea) and (16S) and (oral).

A pesquisa tinha filtro ativo para a espécie “Human”, sem restrições de idioma, advindo que o próprio motor de busca PubMed limitou a pesquisa para os termos (bacteri\*) e (microb\*) para as primeiras 600 variações de cada termo (por defeito do motor de busca).

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health

PubMed  Search

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added Send to: Filters: Manage Filters

Wildcard search for 'bacteri\*' used only the first 600 variations. Lengthen the root word to search for all endings.

Filters activated: Humans, Field: Title/Abstract. Clear all to show 1122 items.

- [Distribution of \*Campylobacterium canimorsus\* in dogs and cats with genetic characterization of isolates.](#)  
Umeda K, Hatakeyama R, Abe T, Takakura K, Wada T, Ogasawara J, Sanada S, Hase A. *Vet Microbiol.* 2014 Jun 25;171(1-2):153-9. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.03.023. Epub 2014 Mar 30. PMID: 24745627 [PubMed - indexed for MEDLINE] [Related citations](#)
- [Analysis of bacterial flora associated with peri-implantitis using obligate anaerobic culture technique and 16S rDNA gene sequence.](#)  
Tamura N, Ochi M, Miyakawa H, Nakazawa F. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013 Nov-Dec;28(6):1521-9. doi: 10.11607/jomi.2570. PMID: 24278920 [PubMed - indexed for MEDLINE] [Related citations](#)
- [Microbiome assembly across multiple body sites in low-birthweight infants.](#)  
Costello EK, Carlisle EM, Bik EM, Morowitz MJ, Relman DA. *MBio.* 2013 Oct 29;4(6):e00782-13. doi: 10.1128/mBio.00782-13. PMID: 24169577 [PubMed - indexed for MEDLINE] Free PMC Article [Related citations](#)
- [Microarray analysis of microbiota of gingival lesions in noma patients.](#)  
Huyghe A, François P, Mombelli A, Tangomo M, Girard M, Baratti-Mayer D, Bolivar I, Pittet D, Schrenzel J, Geneva Study Group on Noma.

Species:  Humans  Other Animals

Search fields:  Title/Abstract  Choose ...

Titles with your search terms  
Oral microbiome profiles: 16S rRNA pyrosequencing and microarray [PLoS One. 2011]  
Illumina sequencing of the V4 hypervariable region 16S rRNA gene reveals [Vet Microbiol. 2014]  
Influence of DNA extraction on oral microbial profiles obtained via 16S r [J Oral Microbiol. 2014] See more...

357 free full-text articles in PubMed Central  
Effect of an oxygenating agent on oral bacteria in vitro and on der [Front Cell Infect Microbiol. 2014]  
Biofilm forming ability of a new bacterial isolate from dental caries: An a [J Nat Sci Biol Med. 2014]  
Identification of the Microbiota in Carious Dentin Lesions Using 16S rRNA Gene [PLoS One. 2014] See all (357)...

Figura 3 – Vista do motor de busca Pubmed com a pesquisa para "Bacteri\* and 16S and oral "

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health

PubMed  Search

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added Send to: Filters: Manage Filters

Wildcard search for 'microb\*' used only the first 600 variations. Lengthen the root word to search for all endings.

Filters activated: Humans, Field: Title/Abstract. Clear all to show 1162 items.

- [Dynamics and associations of microbial community types across the human body.](#)  
Ding T, Schloss PD. *Nature.* 2014 May 15;509(7500):357-60. doi: 10.1038/nature13178. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24739969 [PubMed - indexed for MEDLINE] [Related citations](#)
- [Microbiome assembly across multiple body sites in low-birthweight infants.](#)  
Costello EK, Carlisle EM, Bik EM, Morowitz MJ, Relman DA. *MBio.* 2013 Oct 29;4(6):e00782-13. doi: 10.1128/mBio.00782-13. PMID: 24169577 [PubMed - indexed for MEDLINE] Free PMC Article [Related citations](#)
- [Defining the vulnerable period for re-establishment of Clostridium difficile colonization after treatment of C. difficile infection with oral vancomycin or metronidazole.](#)  
Abujamel T, Cadnum JL, Jury LA, Sunkesula VC, Kundrapu S, Jump RL, Stintzi AC, Donskey CJ. *PLoS One.* 2013 Oct 2;8(10):e76269. doi: 10.1371/journal.pone.0076269. eCollection 2013. PMID: 24098459 [PubMed - indexed for MEDLINE] Free PMC Article [Related citations](#)
- [Microarray analysis of microbiota of gingival lesions in noma patients.](#)  
Huyghe A, François P, Mombelli A, Tangomo M, Girard M, Baratti-Mayer D, Bolivar I, Pittet D, Schrenzel J, Geneva Study Group on Noma.

Species:  Humans  Other Animals

Search fields:  Title/Abstract  Choose ...

Titles with your search terms  
Oral microbiome profiles: 16S rRNA pyrosequencing and microarray [PLoS One. 2011]  
Illumina sequencing of the V4 hypervariable region 16S rRNA gene reveals [Vet Microbiol. 2014]  
Influence of DNA extraction on oral microbial profiles obtained via 16S r [J Oral Microbiol. 2014] See more...

372 free full-text articles in PubMed Central  
Effect of an oxygenating agent on oral bacteria in vitro and on der [Front Cell Infect Microbiol. 2014]  
Biofilm forming ability of a new bacterial isolate from dental caries: An a [J Nat Sci Biol Med. 2014]  
Identification of the Microbiota in Carious Dentin Lesions Using 16S rRNA Gene [PLoS One. 2014] See all (372)...

Figura 4 - Vista do motor de busca Pubmed com a pesquisa para "Microb\* and 16S and oral "

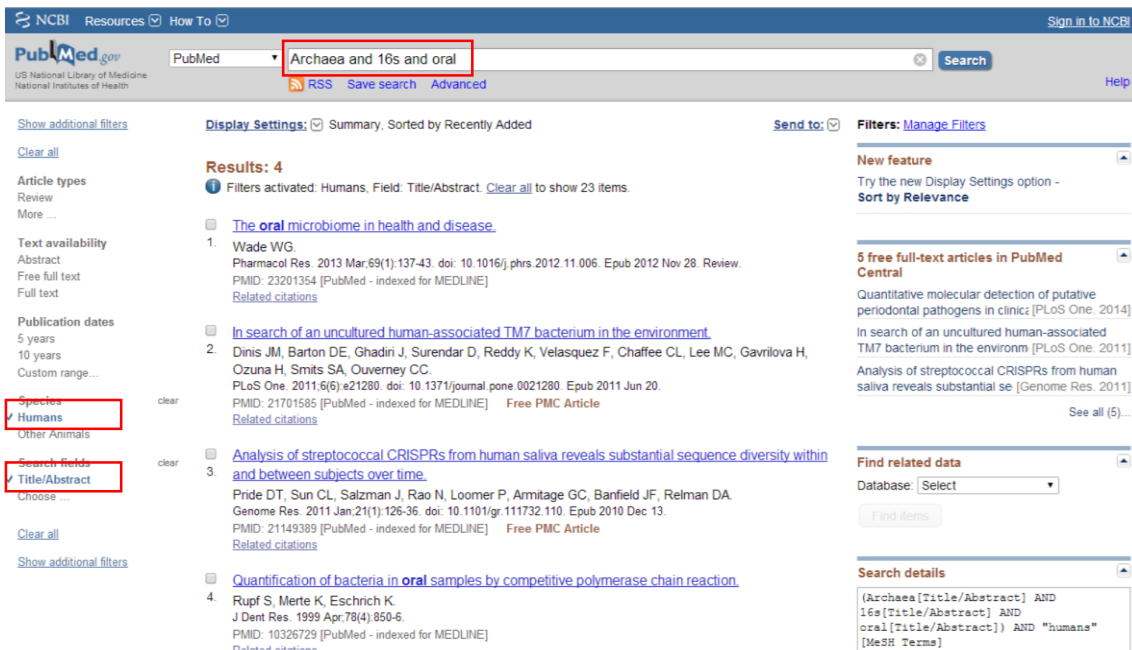


Figura 5 - Vista do motor de busca Pubmed com a pesquisa para "Archaea and 16S and oral "

### 3.2 Triagem dos artigos

Após a pesquisa foi feita a triagem dos resultados de forma a selecionar apenas artigos que cumpriam os critérios pretendidos. Os critérios de seleção dos artigos são apresentados sob a forma de tabela, listando os critérios de inclusão e exclusão (Tabela II). Para ser considerado um artigo tinha de cumprir todos os critérios de inclusão e não podia cumprir nenhum dos critérios de exclusão.

Tabela II - Critérios de seleção dos artigos a incluir na base de dados OralM

Critérios inclusão	Critérios exclusão
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudos <i>in vivo</i></li> <li>• Estudos na espécie humana</li> <li>• Estudos de identificação genómica por sequenciação do gene 16S rRNA</li> <li>• Amostras da cavidade oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudos <i>in vitro</i></li> <li>• Estudos de culturas bacterianas</li> <li>• Estudos realizados em outras espécies</li> <li>• Estudos realizados noutra local do corpo</li> </ul>

Como o resultado da pesquisa era extenso, a triagem dos artigos foi feita em duas fases:

- Pré-seleção de artigos eliminando os que correspondiam a critérios de exclusão
- Análise dos artigos selecionados com a anotação das bactérias encontradas em cada amostra e as condições experimentais da recolha da amostra.

### 3.2.1 Pré-seleção de artigos

A primeira fase foi fazer uma pré-seleção dos artigos resultantes da pesquisa. Esta seleção grosseira foi feita manualmente e apenas com base no título dos artigos.

Os artigos que cumpriam os critérios de seleção e aqueles em que havia dúvidas eram selecionados para posteriormente ser exportados sob a forma de código NCBI ID (código de identificação de cada artigo na base de dados do NCBI) referente a cada artigo para uma folha do Microsoft® Excel® 2013 (Figura 6).

The screenshot displays a PubMed search results page. On the left, there is a list of four search results, each with a checked checkbox. The first result is 'The oral microbiome in health and disease' by Wade WG. The second is 'In search of an uncultured human-associated TM7 bacterium in the environment' by Dinis JM et al. The third is 'Analysis of streptococcal CRISPRs from human saliva reveals substantial differences between subjects over time' by Pride DT et al. The fourth is 'Quantification of bacteria in oral samples by competitive polymerase chain reaction' by Rupf S et al. On the right side, there is a sidebar with the text '5 free full-text articles in PubMed Central' and a search bar. A 'Choose Destination' dialog box is overlaid on the page, with a red border. Inside the dialog, the 'File' radio button is selected. Below it, the 'Format' dropdown menu is set to 'PMID List', and the 'Sort by' dropdown menu is set to 'Recently Added'. The 'Create File' button is highlighted with a red arrow. At the bottom of the dialog, there is a 'Send to:' dropdown menu and a 'Search' button. A red arrow points from the 'Send to:' dropdown to the 'Choose Destination' dialog box.

Figura 6 - Exemplo de exportação de artigos selecionados. Primeiro selecionam-se os artigos desejados, depois clique na opção " Send to" seleciona-se a opção de "file" no "choose destination", depois escolhe-se o "format" como "PMID List" e se faz o download do ficheiro clicando na opção "create file"

Após esta pré-seleção, todos os dados foram então compilados numa folha do Microsoft® Excel® 2013. Nesta folha os dados foram dispostos por colunas, depois foi

feita uma coluna nova que agregava todos os dados, porém esta coluna continha duplicados devido ao cruzamento das pesquisas. Para criar uma lista de artigos sem duplicados foi criada uma nova coluna em que se utilizou a ferramenta de “remoção de duplicados” do Microsoft® Excel® 2013 (Figura 7).

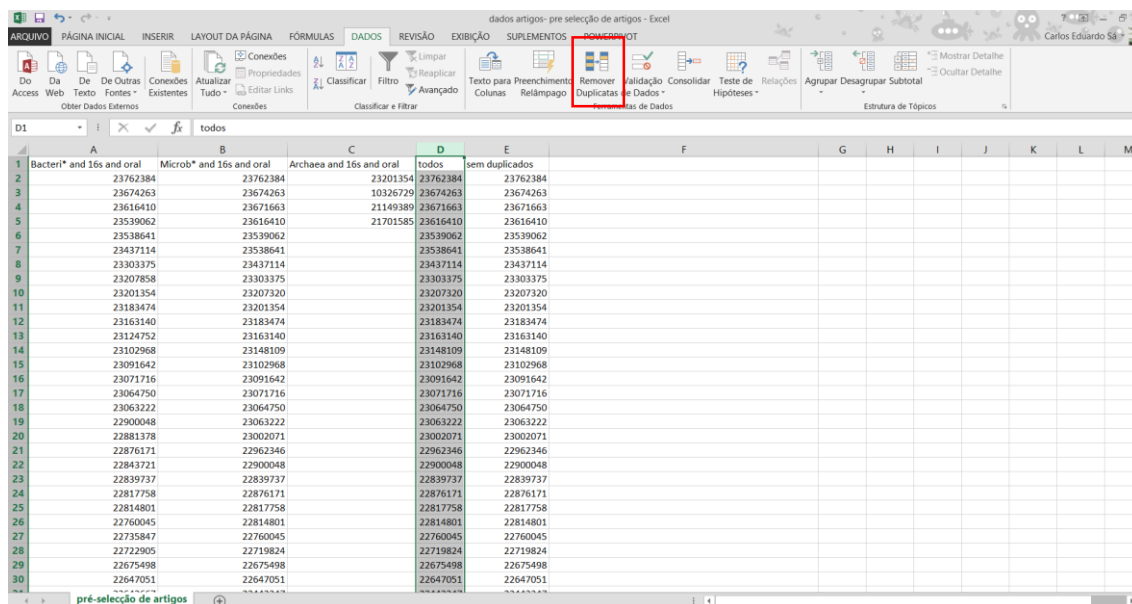


Figura 7 - Listagem da pré-seleção de artigos. Inicialmente foram colocados os resultados de cada pesquisa em colunas (Coluna A, B e C) depois foi criada a coluna D em que se juntavam todos os resultados. Por fim, recorrendo à opção de "Remoção de Duplicatas" do Excel® aplicada a coluna D, foi criada a coluna E em que cruzava todos os resultados sem duplicados.

### 3.2.2 Análise dos artigos selecionados

Obtida a listagem de artigos da pré-seleção, foram analisados os artigos para catalogar todas as bactérias identificadas por técnicas genómicas de sequenciação do gene 16S rRNA.

Nesta análise, primeiro era tido em conta o *abstract* do artigo para identificar se o próprio preenchia os critérios de inclusão. Caso o artigo cumprisse os requisitos pretendidos era então analisado o artigo na íntegra, dando especial atenção à metodologia do trabalho e tendo em conta se o artigo era acompanhado de informação suplementar, uma vez que na maioria dos artigos era esta informação suplementar que continha todos os resultados dos estudos realizados.

Todo o processo de triagem de artigos está descrito na Figura 8. Durante a análise de artigos, alguns não cumpriam os requisitos pretendidos tendo sido excluídos.

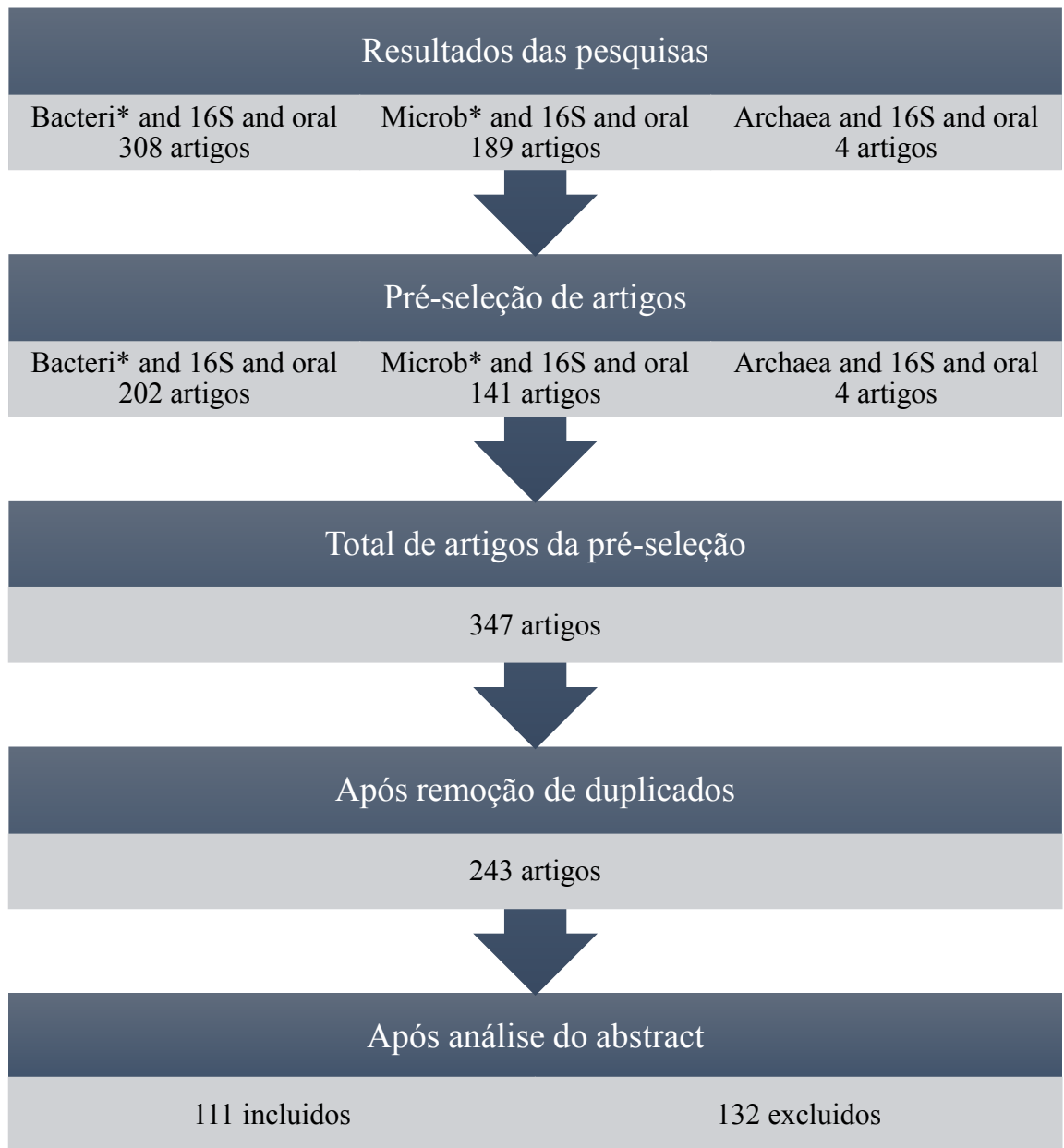


Figura 8 - Resumo das principais etapas do processo de triagem dos artigos

### 3.3 Construção da base de dados OralM

Cada artigo era analisado manualmente e retirava-se informação relativa a:

- Microrganismos identificados
- Métodos da análise: Local de onde se retirou a amostra, método de como se retirou a amostra, tipo de estudo e método de análise

- Dados da população em estudo: Idade, Género, Hábitos sociais, condição de saúde ou doença (caso se tratasse de uma patologia específica procurado o MeSH ID) e se tinha realizado antibioterapia.
- Foram adicionados ainda dois campos para se colocar a origem da informação e outro para observações.

Todos os dados retirados dos artigos eram transcritos e organizados numa folha do Microsoft® Excel® 2013 em que cada coluna continha a informação a incluir na base de dados como apresentado na Figura 9. Esta folha serve de plataforma para a base de dados, sendo aqui que se encontra todo o repositório da informação recolhida.

TaxID NCBI	Organism	Whole Saliva	Creviceular Fluid	Maxillary anterior vestibule	Soft palate			
Hard palate	Palatine tonsils	Keratinized gingiva	Root canal	Periradicular abscesses	Buccal Mucosa			
Tongue	Tongue Dorsum	Lateral tongue surface	Floor of the mouth	Supragingival plaque				
Subgingival plaque	Dentine	Jaw	Oral Cavity (Non specific)	Biofilm	Health	Disease (MeSH ID)		
Age group	Gender	Antibiotherapy	Social Habits	Methods of Sampling	Methods of Analysis			
Type of Study	Citation (NCBI ID)	Obs.						

Figura 9 - Organização da informação recolhida. São apresentados os cabeçalhos das colunas da base de dados.

Por questões de nomenclatura, e de maneira a uniformizar a linguagem, para as patologias encontradas foi anotado o termo MeSH ID.

O MeSH ID é conseguido através da pesquisa do termo da doença no *website* do NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) como indica a Figura 10.

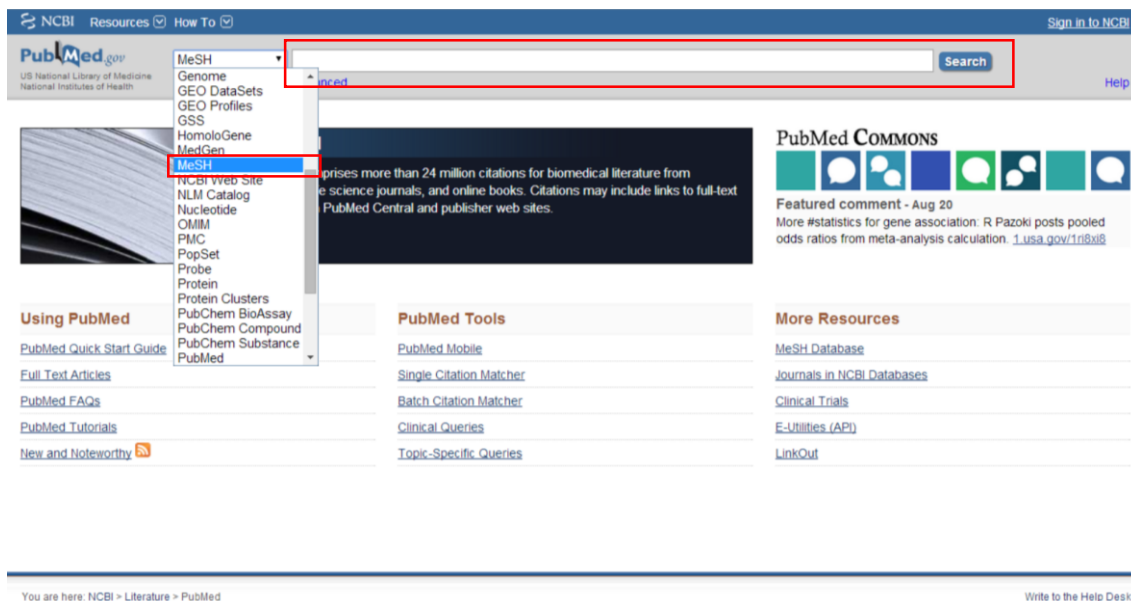


Figura 10 - Correspondência do termo MeSH ID. Para tal é preciso selecionar "MeSH" nas opções e em seguida fazer a pesquisa para a patologia em questão. O resultado dessa pesquisa será um código (o MeSH ID) da doença

De forma semelhante foi necessário definir um identificador de cada espécie de microrganismo dadas as discrepâncias que por vezes se encontram na nomenclatura das espécies. Assim, após ter a lista do nome de todos os microrganismos foi feita a sua correspondência para o seu NCBI Taxon ID.

O código referente ao TaxonID é conseguido através da pesquisa do nome do microrganismo no *website* (<http://www.uniprot.org/>) que faz correspondência com o código NCBI TaxonID como indicado na Figura 11, Figura 12 e Figura 13. descrevem o exemplo do microrganismo *Abiotrophia para-adiacens*.

Porém alguns microrganismos não tinham correspondências, para esses em que o resultado da pesquisa era nulo, a pesquisa era novamente feita retirando-se o último termo de pesquisa até se encontrar resultados. Após isso é selecionado o resultado com maior Score e obtida assim a correspondência com o código NCBI TaxonID. A Figura 14, Figura 15 e a Figura 16 mostram o exemplo para o microrganismo *Acidaminococcaceae sp. HOT-132*.

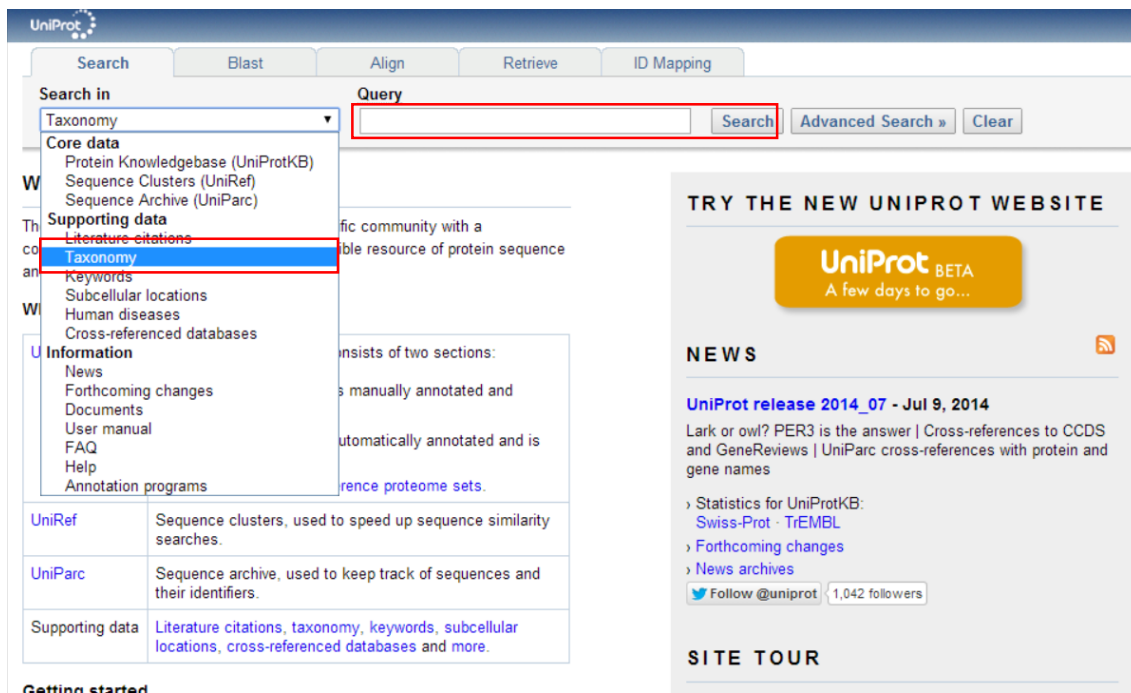


Figura 11 - Correspondência do termo TaxonID. Para tal é preciso selecionar "Taxonomy" nas opções de pesquisa e em seguida fazer a pesquisa para o microorganismo.

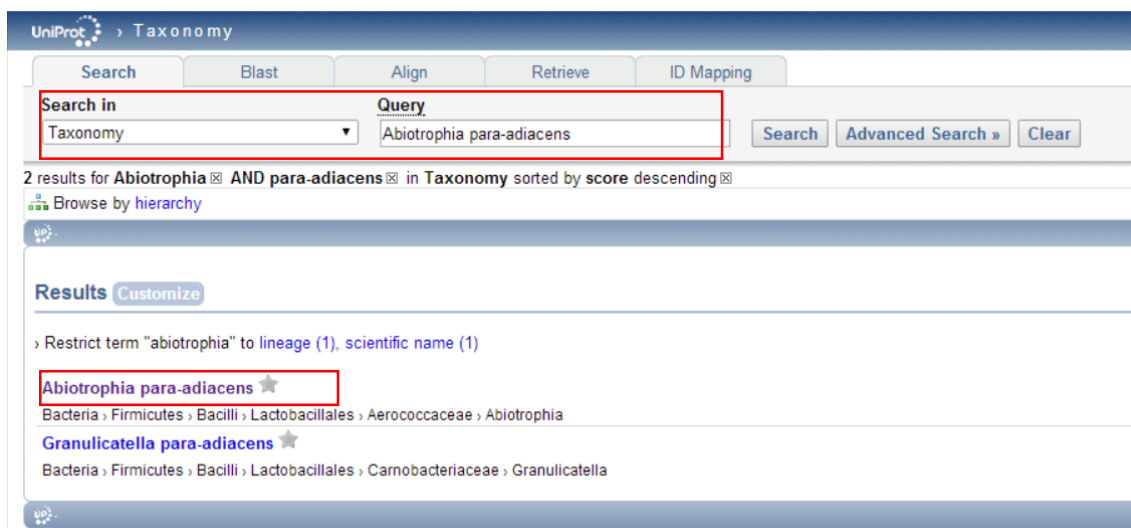


Figura 12 - Resultados de pesquisa para o microorganismo *Abiotrophia para-adiacens*. É obtida assim uma listagem de resultados na qual temos de selecionar o microorganismo pretendido.

UniProt > Taxonomy

Search Blast Align Retrieve ID Mapping

Search in Taxonomy Query

Search Advanced Search » Clear

**SPECIES *Abiotrophia para-adiacens*** ★

UniProtKB (1) | Taxonomy help

<b>Taxon identifier</b>	191553
<b>Scientific name</b>	<i>Abiotrophia para-adiacens</i>
<b>Common name</b>	-
<b>Synonym</b>	-
<b>Other names</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; "<i>Abiotrophia para-adiacens</i>" Kanamoto et al. 2000</li> <li>&gt; '<i>Abiotrophia para-adiacens</i>'</li> </ul>
<b>Rank</b>	SPECIES
<b>Lineage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; cellular organisms</li> <li>&gt; Bacteria</li> <li>&gt; Firmicutes</li> <li>&gt; Bacilli</li> <li>&gt; Lactobacillales</li> <li>&gt; Aerococcaceae</li> <li>&gt; Abiotrophia</li> </ul>
<b>See also</b>	> NCBI

**Taxonomy navigation**

- ↑ > Abiotrophia
- ↓ Terminal (leaf) node.

Figura 13 - Após seleção do microrganismo é aberta nova página com a sua informação detalhada, sendo que o código de correspondência ao NCBI Taxon ID aparece logo no início em "Taxonomy identifier".

UniProt > Taxonomy

Search Blast Align Retrieve ID Mapping

Search in Taxonomy Query

Acidaminococcaceae sp. HOT-132 Search Advanced Search » Clear

0 result for Acidaminococcaceae AND sp. AND HOT-132 in Taxonomy

**Results** Customize

> Can't find what you are looking for? Please [contact us](#).

© 2002–2014 UniProt Consortium | License & Disclaimer

EMBL-EBI PIR SIB

Figura 14 - Exemplo de quando não são obtidos resultados. Para o microrganismo *Acidaminococcaceae* sp. HOT-132 não se obteve resultados então elimina-se o último termo da pesquisa como indica a seta

UniProt Taxonomy

Search in: Taxonomy | Query: Acidaminococcaceae AND sp. | Search | Advanced Search » | Clear

1 - 25 of 52 results for Acidaminococcaceae AND sp. in Taxonomy sorted by score descending

Browse by hierarchy

Results Customize

- Restrict term "sp" to scientific name (49)
- Show only taxa with annotated (8) proteins
- Show only taxa that are complete proteomes (2)

**Phascolarctobacterium sp. CAG:207** ★

Bacteria › Firmicutes › Negativicutes › Selenomonadales › Acidaminococcaceae › Phascolarctobacterium

**Phascolarctobacterium sp. CAG:266** ★

Bacteria › Firmicutes › Negativicutes › Selenomonadales › Acidaminococcaceae › Phascolarctobacterium

**Phascolarctobacterium sp. 3\_1syn4**

Bacteria › Firmicutes › Negativicutes › Selenomonadales › Acidaminococcaceae › Phascolarctobacterium

**Acidaminococcus sp. DJF\_RP55**

Bacteria › Firmicutes › Negativicutes › Selenomonadales › Acidaminococcaceae › Acidaminococcus

**Acidaminococcus sp. D21** ★

Bacteria › Firmicutes › Negativicutes › Selenomonadales › Acidaminococcaceae › Acidaminococcus

**Acidaminococcus sp. 4\_1\_13\_G**

Bacteria › Firmicutes › Negativicutes › Selenomonadales › Acidaminococcaceae › Acidaminococcus

**Phascolarctobacterium sp. canine oral taxon 149**

Bacteria › Firmicutes › Negativicutes › Selenomonadales › Acidaminococcaceae › Phascolarctobacterium

Figura 15 - Resultados da pesquisa para Acidaminococcaceae sp. HOT-132 após eliminação do último termo. Nesta fase para obter o resultado correcto é seleccionado o resultado com maior Score.

UniProt Taxonomy

Search in: Taxonomy | Query: | Search | Advanced Search » | Clear

**SPECIES Phascolarctobacterium sp. CAG:207** ★

UniProtKB (2,228) | Taxonomy help

<b>Taxon identifier</b>	1262914	<b>Taxonomy navigation</b>
<b>Scientific name</b>	Phascolarctobacterium sp. CAG:207	
<b>Common name</b>	-	↑ Phascolarctobacterium
<b>Synonym</b>	-	↓ Terminal (leaf) node.
<b>Other names</b>	› Phascolarctobacterium sp. MGS:207	
<b>Rank</b>	SPECIES	
<b>Lineage</b>	› cellular organisms › Bacteria › Firmicutes › Negativicutes › Selenomonadales › Acidaminococcaceae › Phascolarctobacterium	
<b>See also</b>	› NCBI	

Figura 16 - Resultado para o o microrganismo com maior Score.



## **4 Resultados e discussão**

Analisaram-se 111 artigos publicados até à data de Janeiro de 2014. Nestes artigos através de técnicas de sequenciação do gene 16S rRNA foram identificadas em amostras da cavidade oral 1399 espécies correspondentes a 181 géneros diferentes.

A informação foi recolhida para uma folha do Microsoft Excel previamente projetada de maneira a interagir a base de dados OralOma já existente, facilitando a acessibilidade a toda a informação depositada no OralCard.

### **4.1 Base de dados OralM**

A base de dados oralM construída (CD anexo a esta tese) reúne a informação sobre o microbioma humano da cavidade oral. Apresenta 1399 espécies que correspondem a 181 géneros diferentes. Dentro dos microrganismos encontrados, apresenta 166 estirpes/clones específicos da cavidade oral que estão listadas na Tabela V disponibilizada em anexo.

A base de dados OralM reúne assim a informação sobre os microrganismos identificados associando-lhes o código NCBI TaxonID para uniformização das nomenclaturas e para ser passível a comparação de informação.

A construção da base de dados OralM está projetada de maneira a ser possível associar à base de dados OralOma, para disponibilizar toda a informação contida em cada uma das bases de dados.

### **4.2 Relação entre a base de dados OralM e a base de dados OralOma**

A base de dados OralM tem a informação sobre o microbioma humano da cavidade oral detetado por técnicas de genómica e a base de dados OralOme tem a informação sobre o proteoma da cavidade oral. A relação entre as bases de dados OralM e OralOma é feita através dos elementos comuns entre as mesmas, ou seja, os microrganismos identificados e das situações patológicas.

Até à presente data tem sido publicados vários estudos de genómica e proteómica dos microrganismos presentes nas diferentes localizações da cavidade oral. Com a Figura 17 podemos ver essa distribuição e ver também que existem locais que tem sido mais estudados em detrimento de outros. Até agora podemos observar que são recolhidas

principalmente amostras de saliva e amostras subgengivais e que os estudos de proteómica recorrem principalmente a estudo *in vitro* para a identificação de proteínas e produzidas pelos microrganismos em cultura.



Figura 17 - Número de estudos realizados para cada localização.

Os resultados da Figura 17 mostram que a nível dos dados de genómica há a identificação de microrganismos nas várias zonas colonizadas da cavidade oral sendo a maioria dos estudos dedicada ao estudo da placa subgengival. Estes dados são concordantes com o facto de (fazendo a análise por patologia) conseguirmos detetar que a maior parte dos estudos estão associados à definição do microbioma relacionado com doenças periodontais (Figura 22). Apesar do maior número de estudos em saliva, se atentarmos à Figura 20, verificamos que é na saliva que se encontram a maioria dos microrganismos identificados, o que faz sentido se considerarmos que a saliva reúne microrganismos das várias localizações e a maioria dos estudos incluídos nesta categoria usa amostras de saliva total.

## Distribuição dos microrganismos por localização encontrados nas amostras analisadas por técnicas de genómica

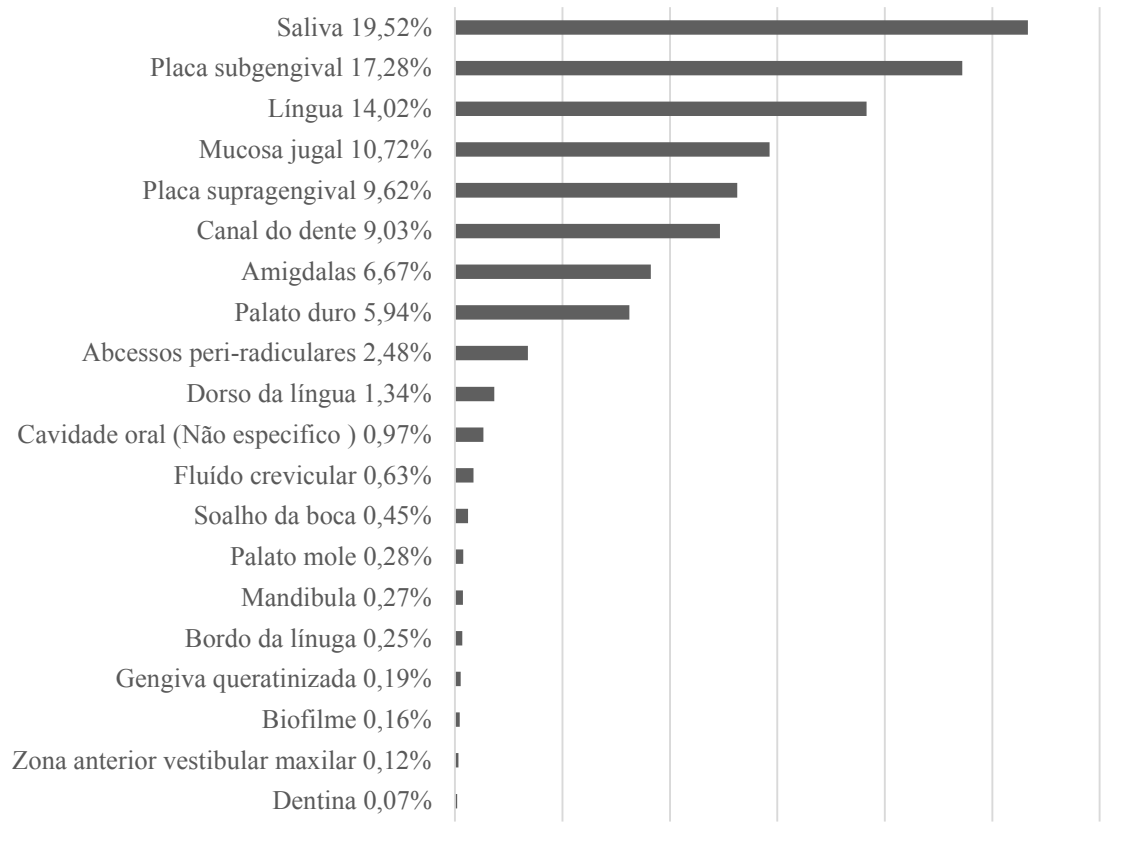


Figura 18 Distribuição dos microrganismos por localização encontrados nas amostras de genómica

Voltando à Figura 17 é também notório que no que se refere à proteómica a maior parte da informação provem de estudos *in vitro* pois a maioria de estudos de proteómica dos tecidos orais identifica sobretudo proteínas humanas e não microbianas. A justificação para este facto reside na abundância relativa destas moléculas ou seja as proteínas humanas existem em muito maior concentração na cavidade oral e se não forem usadas técnicas de enriquecimento da amostra num tratamento prévio será difícil “encontrar” as proteínas microbianas na análise. A Figura 19 mostra a distribuição de identificação para a base de dados OralOma em que se obtém a maioria dos resultados por análises *in vitro* (87,77%), seguido da saliva (10,53%) e fluído crevicular (1,70%).

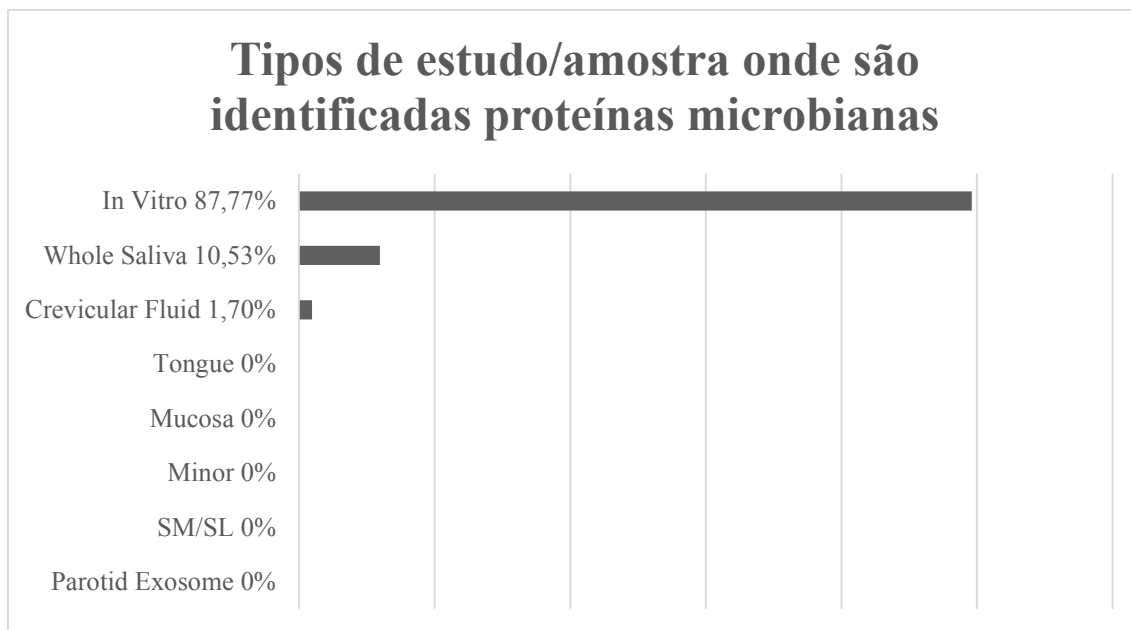


Figura 19 - Distribuição dos microrganismos por localização encontrados nas amostras de proteômica.

A nível de identificação de microrganismos verificamos que a base de dados OralM tem um maior número de microrganismos identificados pois é mais fácil tecnicamente identificar os microrganismos por técnicas de genómica que verificar a presença dos mesmos pelas proteínas por eles produzidas em amostras da cavidade oral.

Como é possível verificar, a base de dados OralM tem mais 1232 espécies correspondentes a 148 géneros novos identificados através de métodos de genómica. Isto deve-se ao grande desenvolvimento das técnicas de genómica nos últimos anos que nos tem permitido identificar microrganismos através de técnicas independentes de cultura, o que não acontecia no passado. Daí a utilização de métodos de genómica para a criação da base de dados OralM ter identificado mais microrganismos que os métodos de proteómica. Estas técnicas no entanto não são desprovidas de desvantagens como foi mencionado na introdução e surgem por vezes sequências às quais não se consegue atribuir uma classificação (estas entradas na nossa base de dados não têm identificador taxonómico atribuído).

As espécies identificadas na base de dados OralM e OralOma estão listadas Tabela IV, sendo que esta tabela tem ainda uma lista das espécies que são comuns às duas bases de dados. Estão listadas 1399 espécies na base de dados OralM e 262 espécies na base de dados OralOma. A Figura 20 mostra um diagrama de Venn que indica existirem 167 espécies em comum entre estas duas bases de dados.

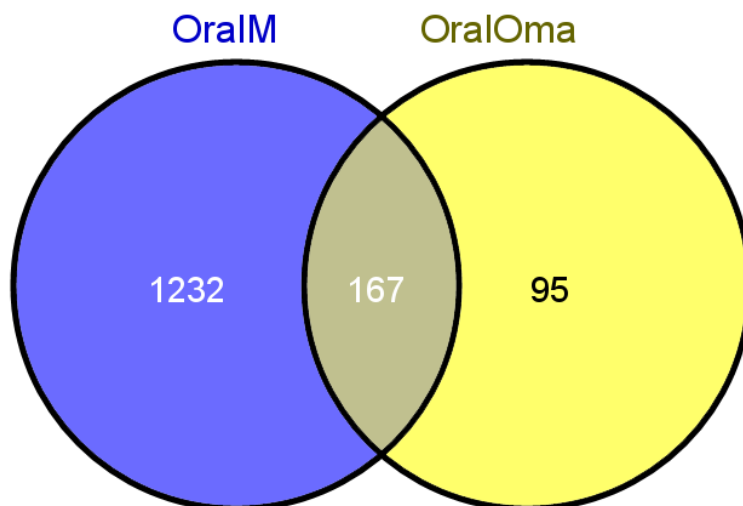


Figura 20 - Diagrama de Venn com o número de espécies identificados na base de dados OralM (azul) e na base de dados OralOma (amarelo). Verifica-se com o cruzamento destas bases de dados existem 167 espécies em comum.

Os géneros identificados na base de dados OralM e OralOma estão listados na Tabela III disponibilizada em anexo. Estão listados 181 géneros na base de dados OralM e 136 géneros na base de dados OralOma. A Figura 21 mostra um diagrama de Venn que mostra que existem 33 géneros em comum entre estas duas bases de dados.

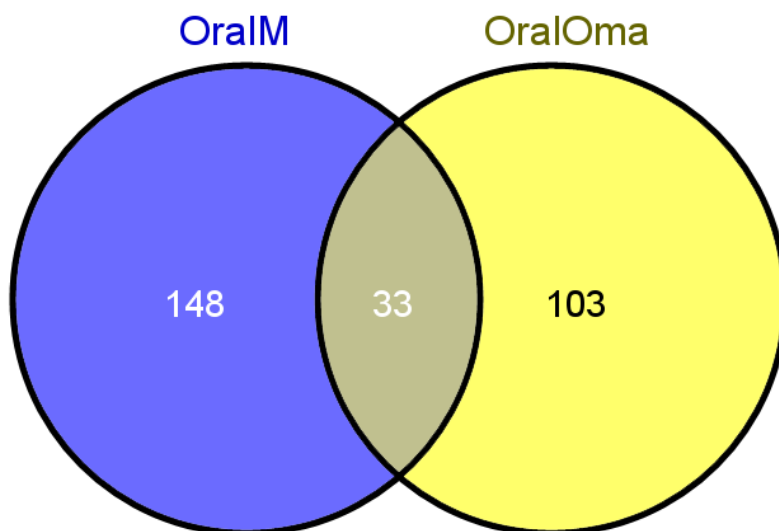


Figura 21 - Diagrama de Venn com o número de géneros identificados na base de dados OralM (azul) e na base de dados OralOma (amarelo). Verifica-se com o cruzamento destas bases de dados existem 33 géneros em comum.

A informação sobre as patologias associadas aos microrganismos também foi recolhida, estas patologias estão listadas na Tabela VI que é disponibilizada em anexo. Na base de dados OralM alguns microrganismos foram identificados associados a 26 patologias ou condições patológicas, na base de dados OralOma as proteínas microbianas correspondiam a microrganismos alegadamente associados a 22 patologias ou condições patológicas. A Figura 22 mostra um diagrama de Venn que combina os resultados das duas bases de dados, mostrando que existem 6 patologias/condições patológicas em comum das quais se destacam cárie dentária, doenças periodontais (gingivite, periodontite agressiva e periodontite crónica), cancro oral e cancro da mama.

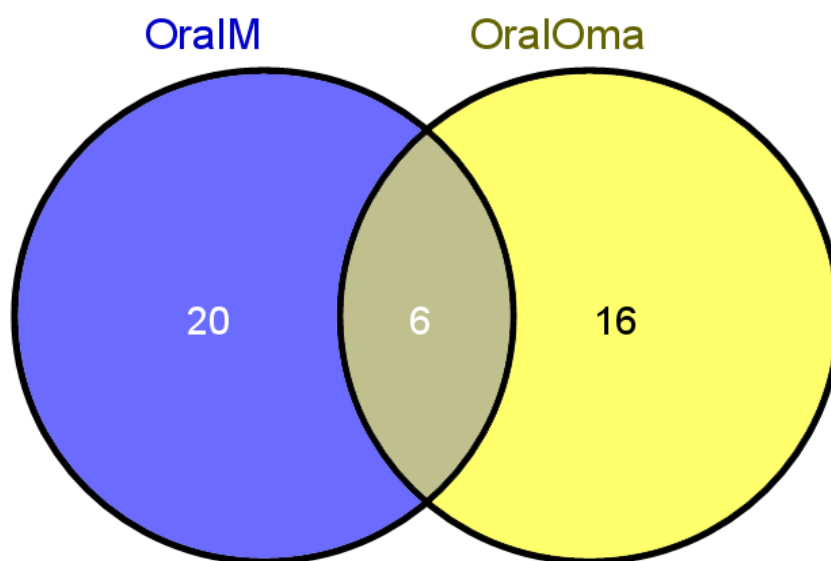


Figura 22 - Diagrama de Venn com o número patologias identificados na base de dados OralM (azul) e na base de dados OralOma (amarelo). Verifica-se com o cruzamento destas bases de dados existem 6 patologias em comum.

A relação de complementação entre as duas bases de dados aumenta assim a informação disponível e facilita a sua acessibilidade, uma vez que reúne toda a informação encontrada até à data sobre o microbioma humano da cavidade oral e o proteoma humano da cavidade oral. As duas abordagens de estudo do microbioma oral são distintas. A abordagem proteómica tem a vantagem de mostrar o real impacto do microrganismo no sistema enquanto a abordagem genómica revela apenas o potencial impacto uma vez que indica a presença da espécie e não a expressão do gene. No entanto as dificuldades técnicas associadas à abordagem proteómica são maiores para estudos de amostras complexas que as abordagens genómicas. Assim, e dado que não conhecemos atualmente o sistema na sua totalidade, será sempre útil e essencial reunir informação das

duas abordagens para conhecer o máximo de informação que caracteriza o sistema cavidade oral aos vários níveis

### 4.3 OralCard

A informação das bases de dados OralM e OralOma fica disponibilizada através da ferramenta bioinformática OralCard.

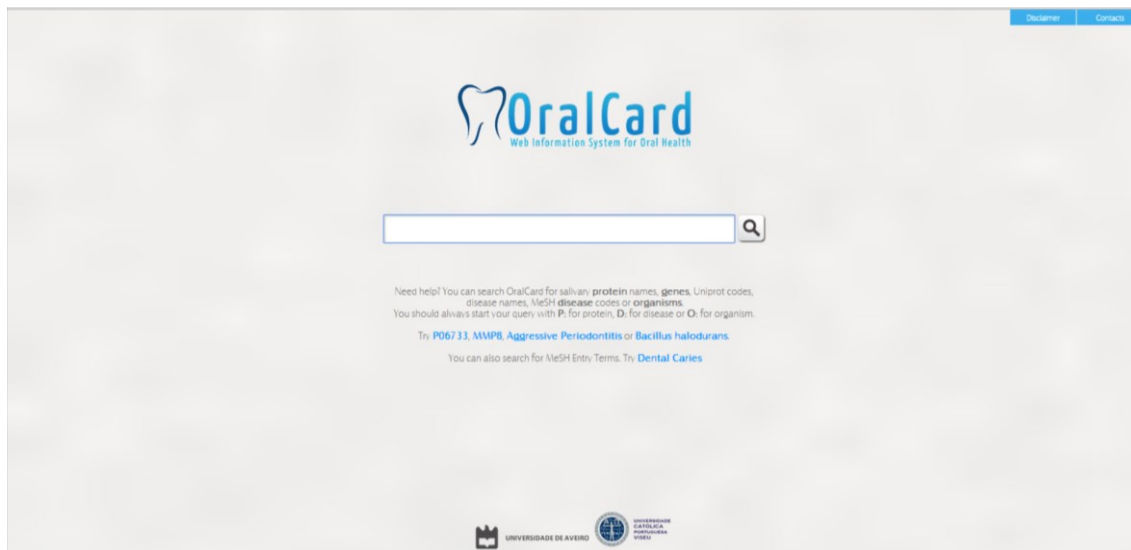


Figura 23 - Layout atual da ferramenta bioinformática OralCard

A base de dados OralM transporta assim a informação do microbioma humano da cavidade para a ferramenta bioinformática OralCard.

Com o trabalho realizado foram adicionadas 1232 novas espécies ao OralCard que passa agora a dispor de um total de 1494 espécies correspondentes a 284 géneros distintos.

A nível de patologias e condições patológicas passamos a ter um total de 42 condições patológicas em que existem alterações de microrganismos ou proteínas na cavidade oral.

Esta informação pode então integrar o OralCard tornando-o mais abrangente, uma vez que assim contem o microbioma da cavidade oral e o proteoma da cavidade oral, disponibilizados pela base de dados OralM e a base de dados OralOma, respetivamente.

O OralCard passa assim a reunir a informação sobre o microbioma e o proteoma da cavidade oral, funcionando com uma ferramenta bioinformática de extrema importância aos investigadores da área da saúde da cavidade oral. Tendo a informação

reunida e disponibilizada num só local, o OralCard, e a acessibilidade a toda a informação torna-se mais fácil, poupando tempo precioso aos investigadores e permitindo-lhes ter acesso à globalidade dos estudos realizados na área.

Por exemplo o investigador pode recorrer ao OralCard para investigar sobre periodontite e obter assim a informação sobre que proteínas estão associadas à periodontite, se existem alterações das proteínas em comparação com os estados de saúde. As proteínas devolvidas pela ferramenta são quer humanas quer microbianas e assim o investigador tem também acesso não só aos produtos proteicos presentes mas também aos microrganismos associados à periodontite. Esta informação global é essencial para criar redes de interacção entre os intervenientes na doença periodontal. Só com modelos completos se pode entender melhor a complexidade da cavidade oral e ajudar assim a desenvolver terapêuticas cada vez mais eficientes e específicas.

Esta informação é igualmente importante para os clínicos uma vez que após o diagnóstico de uma patologia podem verificar que microrganismos estão associados a essa patologia e prescrever uma terapêutica específica em vez da terapia empírica geralmente utilizada. Assim é evitado o crescimento de bactérias resistentes a antibióticos pelo uso indevido de antibióticos de largo espectro de acção.

## **5 Conclusão**

Com este trabalho foi contruída uma base de dados OralM que reúne a listagem do microbioma da cavidade oral identificado por técnicas de genómica de sequenciação do gene 16S rRNA.

Esta, quando comparada com a OralOma (que inclui a identificação das proteínas microbianas presentes na cavidade oral), revela uma maior complexidade do microbioma oral quer a nível do número de espécies que do número de géneros.

A maioria dos estudos revistos analisa amostras de biofilme oral sobretudo biofilme sub gengival. Isto decorre da importância dada pela comunidade científica ao estudo das doenças periodontais. Esta patologia é estudada do ponto de vista microbiológico pelo papel que o microbioma tem na etiologia da doença e do ponto de vista clínico por ser uma patologia muito prevalente.

Esta base de dados assume relevância, uma vez que irá adicionar a informação dos estudos de identificação bacteriana por genómica à ferramenta bioinformática OralCard, onde já se encontra a informação obtida pela proteómica, completando e consolidando a mesma. A possibilidade de criar uma ferramenta que contenha a “evidência molecular total” que descreva a colonização microbiana da cavidade oral é uma mais-valia para a investigação em Biologia Oral.



## 6 Bibliografia

1. Pesquita C, Faria D, Falcão AO, Lord P, Couto FM. Semantic Similarity in Biomedical Ontologies. *PLoS Comput Biol*. 2009 Jul 31;5(7):e1000443.
2. Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009 Dec;19(12):2317–23.
3. Marcotte H, Lavoie MC. Oral Microbial Ecology and the Role of Salivary Immunoglobulin A. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998 Mar;62(1):71–109.
4. Takahashi N. Microbial ecosystem in the oral cavity: Metabolic diversity in an ecological niche and its relationship with oral diseases. *International Congress Series*. 2005 Sep;1284:103–12.
5. Dawes C. Effects of diet on salivary secretion and composition. *J Dent Res*. 1970 Dec;49(6):1263–73.
6. He X, Shi W. Oral Microbiology: Past, Present and Future. *Int J Oral Sci*. 2009 Jun;1(2):47–58.
7. Rosa N, Correia MJ, Arrais JP, Lopes P, Melo J, Oliveira JL, et al. From the salivary proteome to the OralOme: Comprehensive molecular oral biology. *Archives of Oral Biology*. 2012 Jul;57(7):853–64.
8. Bradshaw DJ, McKee AS, Marsh PD. Effects of carbohydrate pulses and pH on population shifts within oral microbial communities in vitro. *J Dent Res*. 1989 Sep;68(9):1298–302.
9. Bowden GH, Hamilton IR. Environmental pH as a factor in the competition between strains of the oral streptococci *Streptococcus mutans*, *S. sanguis*, and “*S. mitior*” growing in continuous culture. *Can J Microbiol*. 1987 Sep;33(9):824–7.
10. Hamilton IR, McKee AS, Bowden GH. Growth and metabolic properties of *Bacteroides intermedius* in anaerobic continuous culture. *Oral Microbiol Immunol*. 1989 Jun;4(2):89–97.
11. McDermid AS, McKee AS, Marsh PD. Effect of environmental pH on enzyme activity and growth of *Bacteroides gingivalis* W50. *Infect Immun*. 1988 May;56(5):1096–100.
12. Kenney EB, Ash MM Jr. Oxidation reduction potential of developing plaque, periodontal pockets and gingival sulci. *J Periodontol*. 1969 Nov;40(11):630–3.
13. De Jong MH, Van der Hoeven JS. The growth of oral bacteria on saliva. *J Dent Res*. 1987 Feb;66(2):498–505.
14. Carlsson J, Grahnén H, Jonsson G, Wikner S. Early establishment of *Streptococcus salivarius* in the mouth of infants. *J Dent Res*. 1970 Apr;49(2):415–8.

15. Percival RS, Challacombe SJ, Marsh PD. Age-related microbiological changes in the salivary and plaque microflora of healthy adults. *J Med Microbiol.* 1991 Jul 1;35(1):5–11.
16. Kornman KS, Loesche WJ. Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis*. *Infect Immun.* 1982 Jan;35(1):256–63.
17. Moore WE, Burmeister JA, Brooks CN, Ranney RR, Hinkelmann KH, Schieken RM, et al. Investigation of the influences of puberty, genetics, and environment on the composition of subgingival periodontal floras. *Infect Immun.* 1993 Jul;61(7):2891–8.
18. Scannapieco FA. Saliva-bacterium interactions in oral microbial ecology. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1994;5(3-4):203–48.
19. Goyette N, Parrot M, Sutzescu D, Leduc M, Dufour L, Trahan L, et al. Inverse correlation between the proportion of salivary bacteria inhibiting *Streptococcus mutans* and the percentage of untreated carious teeth. *J Oral Pathol Med.* 1995 Nov;24(10):462–7.
20. Minah GE, Solomon ES, Chu K. The association between dietary sucrose consumption and microbial population shifts at six oral sites in man. *Arch Oral Biol.* 1985;30(5):397–401.
21. Mathiesen AT, Ogaard B, Rølla G. Oral hygiene as a variable in dental caries experience in 14-year-olds exposed to fluoride. *Caries Res.* 1996;30(1):29–33.
22. Marsh PD. Microbiological aspects of the chemical control of plaque and gingivitis. *J Dent Res.* 1992 Jul;71(7):1431–8.
23. Liljemark WF, Bloomquist C. Human oral microbial ecology and dental caries and periodontal diseases. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1996;7(2):180–98.
24. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res.* 1994 Jul;8(2):263–71.
25. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Yu W-H, et al. The Human Oral Microbiome. *J Bacteriol.* 2010 Oct 1;192(19):5002–17.
26. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacological Research.* 2013 Mar;69(1):137–43.
27. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Oct;13 Suppl 4:3–10.
28. Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor Oral Health and Coronary Heart Disease. *J DENT RES.* 1996 Sep 1;75(9):1631–6.

29. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol*. 1998 Jul;3(1):233–50.
30. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol*. 2005 Nov;76(11 Suppl):2075–84.
31. Awano S, Ansai T, Takata Y, Soh I, Akifusa S, Hamasaki T, et al. Oral Health and Mortality Risk from Pneumonia in the Elderly. *J DENT RES*. 2008 Apr 1;87(4):334–9.
32. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity. *J Clin Microbiol*. 2005 Nov;43(11):5721–32.
33. Shu M, Browngardt CM, Chen Y-YM, Burne RA. Role of Urease Enzymes in Stability of a 10-Species Oral Biofilm Consortium Cultivated in a Constant-Depth Film Fermenter. *Infect Immun*. 2003 Dec;71(12):7188–92.
34. Pearce C, Bowden GH, Evans M, Fitzsimmons SP, Johnson J, Sheridan MJ, et al. Identification of pioneer viridans streptococci in the oral cavity of human neonates. *J Med Microbiol*. 1995 Jan;42(1):67–72.
35. Hiyari S, Bennett KM. Dental Diagnostics: Molecular Analysis of Oral Biofilms. *J Dent Hyg*. 2011 Sep 1;85(4):256–63.
36. Staley JT, Konopka A. Measurement of in situ activities of nonphotosynthetic microorganisms in aquatic and terrestrial habitats. *Annu Rev Microbiol*. 1985;39:321–46.
37. Mizrahi-Man O, Davenport ER, Gilad Y. Taxonomic Classification of Bacterial 16S rRNA Genes Using Short Sequencing Reads: Evaluation of Effective Study Designs. *PLoS ONE*. 2013 Jan 7;8(1):e53608.
38. Janda JM, Abbott SL. 16S rRNA Gene Sequencing for Bacterial Identification in the Diagnostic Laboratory: Pluses, Perils, and Pitfalls. *J Clin Microbiol*. 2007 Sep 1;45(9):2761–4.
39. Socransky SS, Smith C, Martin L, Paster BJ, Dewhirst FE, Levin AE. “Checkerboard” DNA-DNA hybridization. *BioTechniques*. 1994 Oct;17(4):788–92.
40. Hiyari S, Bennett KM. Dental Diagnostics: Molecular Analysis of Oral Biofilms. *J Dent Hyg*. 2011 Sep 1;85(4):256–63.
41. Muyzer G, Brinkhoff T, Nübel U, Santegoeds C, Schäfer H, Wawer C. Denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) in microbial ecology. 2004;(Ed.2):743–69.
42. Liu WT, Marsh TL, Cheng H, Forney LJ. Characterization of microbial diversity by determining terminal restriction fragment length polymorphisms of genes encoding 16S rRNA. *Appl Environ Microbiol*. 1997 Nov;63(11):4516–22.

43. Marsh TL. Terminal restriction fragment length polymorphism (T-RFLP): An emerging method for characterizing diversity among homologous populations of amplification products. *Current Opinion in Microbiology*. 1999 Jun;2(3):323–7.
44. Xiao W, Oefner PJ. Denaturing high-performance liquid chromatography: A review. *Hum Mutat*. 2001 Jun 1;17(6):439–74.
45. Ronaghi M. Pyrosequencing Sheds Light on DNA Sequencing. *Genome Res*. 2001 Jan 1;11(1):3–11.
46. Espindola FS, Calábria LK, Rezende AAA de, Pereira BB, Santana FA, Amaral IMR, et al. Recursos de bioinformática aplicados às ciências ômicas como genômica, transcriptômica, proteômica, interatômica e metabolômica = Bioinformatic resources applied on the omic sciences as genomic, transcriptomic, proteomic, interatomic and metabolomic. 2010 May 21 [cited 2014 Jul 31];26(3). Available from: <http://www.seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/view/7146>
47. Benson DA, Cavanaugh M, Clark K, Karsch-Mizrachi I, Lipman DJ, Ostell J, et al. GenBank. *Nucl Acids Res*. 2013 Jan 1;41(D1):D36–42.
48. Chen T, Yu W-H, Izard J, Baranova OV, Lakshmanan A, Dewhirst FE. The Human Oral Microbiome Database: a web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information. *Database*. 2010 Jul 30;2010(0):baq013–baq013.
49. Griffen AL, Beall CJ, Firestone ND, Gross EL, DiFranco JM, Hardman JH, et al. CORE: A Phylogenetically-Curated 16S rDNA Database of the Core Oral Microbiome. *PLoS ONE*. 2011 Apr 22;6(4):e19051.
50. Chen T, Abbey K, Deng W, Cheng M. The bioinformatics resource for oral pathogens. *Nucl Acids Res*. 2005 Jul 1;33(suppl 2):W734–40.
51. Rosa N, Correia MJ, Arrais JP, Lopes P, Melo J, Oliveira JL, et al. From the salivary proteome to the OralOme: comprehensive molecular oral biology. *Arch Oral Biol*. 2012 Jul;57(7):853–64.
52. Arrais JP, Rosa N, Melo J, Coelho ED, Amaral D, Correia MJ, et al. OralCard: A bioinformatic tool for the study of oral proteome. *Archives of Oral Biology*. 2013 Jul;58(7):762–72.

## **7 Anexos**



Tabela III - Gêneros identificados no OralM e no OralOma. Na coluna da esquerda estão os gêneros apresentados no OralM, na coluna do meio estão apresentados os gêneros que são comuns às duas bases de dados e na coluna da direita estão os gêneros apresentados no OralOma.

<b>Gênero OralM (181)</b>	<b>Comuns (33)</b>	<b>Gênero OralOma (136)</b>
<i>Abiotrophia</i>	<i>Acidovorax</i>	<i>Acanthamoeba</i>
<i>Acholeplasmatales</i>	<i>Actinomyces</i>	<i>Acidovorax</i>
<i>Acidithiobacillales</i>	<i>Aggregatibacter</i>	<i>Acinetobacter</i>
<i>Acidobacteriales</i>	<i>Campylobacter</i>	<i>Actinomyces</i>
<i>Acidovorax</i>	<i>Capnocytophaga</i>	<i>Adesmia</i>
<i>Actinomyces</i>	<i>Cardiobacterium</i>	<i>Aggregatibacter</i>
<i>Actinomycetales</i>	<i>Clostridium</i>	<i>Agrobacterium</i>
<i>Aeromonadales</i>	<i>Corynebacterium</i>	<i>Anaerococcus</i>
<i>Aggregatibacter</i>	<i>Dialister</i>	<i>Anaeromyxobacter</i>
<i>Alteromonadales</i>	<i>Eikenella</i>	<i>Anaplasma</i>
<i>Amoebiniatus</i>	<i>Eubacterium</i>	<i>Arabidopsis</i>
<i>Anaeroglobus</i>	<i>Fusobacterium</i>	<i>Atopobium</i>
<i>Anaeroplasmatales</i>	<i>Gemella</i>	<i>Azobacteroides</i>
<i>Aquificales</i>	<i>Granulicatella</i>	<i>Azospirillum</i>
<i>Archaea-1</i>	<i>Haemophilus</i>	<i>Bacillus</i>
<i>Archaeoglobales</i>	<i>Kingella</i>	<i>Bacteroides</i>
<i>Armophorida</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Bdellovibrio</i>
<i>Arthromitus</i>	<i>Leptotrichia</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>Azospirillales</i>	<i>Mitsuokella</i>	<i>Blochmannia</i>
<i>Bacillales</i>	<i>Neisseria</i>	<i>Bordetella</i>
<i>Bacilli</i>	<i>Oribacterium</i>	<i>Borrelia</i>
<i>Bacteroidales</i>	<i>Parvimonas</i>	<i>Bradyrhizobium</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Peptoniphilus</i>	<i>Buchnera</i>
<i>Bdellovibrionales</i>	<i>Porphyromonas</i>	<i>Bulleidia</i>
<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Prevotella</i>	<i>Caenorhabditis</i>
<i>Bradyrhizobiales</i>	<i>Rhizobium</i>	<i>Campylobacter</i>
<i>Burkholderiales</i>	<i>Selenomonas</i>	<i>Capnocytophaga</i>
<i>Caldithrales</i>	<i>Serratia</i>	<i>Cardiobacterium</i>
<i>Campylobacter</i>	<i>Shewanella</i>	<i>Carnobacterium</i>
<i>Campylobacterales</i>	<i>Shuttleworthia</i>	<i>Caulobacter</i>
<i>Capnocytophaga</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Chlamydia</i>
<i>Cardiobacteriales</i>	<i>Treponema</i>	<i>Chlorobium</i>
<i>Cardiobacterium</i>	<i>Veillonella</i>	<i>Chromobacterium</i>
<i>Catonella</i>		<i>Clavibacter</i>
<i>Caulobacterales</i>		<i>Clostridium</i>
<i>Cenarchaeales</i>		<i>Coprococcus</i>
<i>Centipeda</i>		<i>Corynebacterium</i>
<i>Chlamydiales</i>		<i>Coxiella</i>
<i>Chlorobiales</i>		<i>Cronobacter</i>
<i>Chloroflexales</i>		<i>Cryptobacterium</i>
<i>Chloroflexi-1a</i>		<i>Delftia</i>
<i>Chloroflexi-1b</i>		<i>Desulfobacterium</i>
<i>Chloroflexi-1f</i>		<i>Desulfococcus</i>

<i>Chloroplasts</i>		<i>Dialister</i>
<i>Chromatiales</i>		<i>Dichelobacter</i>
<i>Chroococcales</i>		<i>Eikenella</i>
<i>Chroococciopsis</i>		<i>Encephalomyocarditis</i>
<i>Chryseobacterium</i>		<i>Enterobacter</i>
<i>Chrysiogenales</i>		<i>Enterococcus</i>
<i>Clostridia</i>		<i>Equisetum</i>
<i>Clostridiales</i>		<i>Erwinia</i>
<i>Clostridium</i>		<i>Escherichia</i>
<i>Contubernalis</i>		<i>Eubacterium</i>
<i>Corynebacterium</i>		<i>Filifactor</i>
<i>Desulfobacterales</i>		<i>Finegoldia</i>
<i>Desulfovibrionales</i>		<i>Fusobacterium</i>
<i>Desulfurellales</i>		<i>Gemella</i>
<i>Desulfurococcales</i>		<i>Geobacillus</i>
<i>Desulfuromonadales</i>		<i>Geobacter</i>
<i>Desulfuromonales</i>		<i>Granulicatella</i>
<i>Devosia</i>		<i>Haemophilus</i>
<i>Dialister</i>		<i>Helicobacter</i>
<i>Dictyoglomales</i>		<i>Infectious</i>
<i>Eikenella</i>		<i>Jonquetella</i>
<i>Endobugula</i>		<i>Kingella</i>
<i>Enterobacteriales</i>		<i>Klebsiella</i>
<i>Entomoplasmatales</i>		<i>Kluyveromyces</i>
<i>Eubacterium</i>		<i>Lachnospiraceae</i>
<i>Exiguobacterium</i>		<i>Lactobacillus</i>
<i>Fibrobacterales</i>		<i>Lactococcus</i>
<i>Flavobacteriales</i>		<i>Lawsonia</i>
<i>Flavobacterium</i>		<i>Leifsonia</i>
<i>Fulvimarina</i>		<i>Leptotrichia</i>
<i>fumarioli</i>		<i>Listeria</i>
<i>Fusobacteriales</i>		<i>Listonella</i>
<i>Fusobacteria</i>		<i>Magnetococcus</i>
<i>Fusobacteriales</i>		<i>Maricaulis</i>
<i>Fusobacterium</i>		<i>Methanocaldococcus</i>
<i>Geitlerinema</i>		<i>Methylobacterium</i>
<i>Gemella</i>		<i>Methylocella</i>
<i>Georgenia-like</i>		<i>Mitsuokella</i>
<i>Glomeribacter</i>		<i>Mobiluncus</i>
<i>Granulicatella</i>		<i>Mycobacterium</i>
<i>Haemophilus</i>		<i>Mycoplasma</i>
<i>Halanaerobiales</i>		<i>Neisseria</i>
<i>Halobacteriales</i>		<i>Nostoc</i>
<i>Herpetosiphonales</i>		<i>Novosphingobium</i>
<i>Holophagales</i>		<i>Oceanobacillus</i>
<i>Ishikawaella</i>		<i>Ochrobactrum</i>

<i>Johnsonella</i>		<i>Oribacterium</i>
<i>Kingella</i>		<i>Parabacteroides</i>
<i>Lactobacillales</i>		<i>Parvimonas</i>
<i>Lactobacillus</i>		<i>Pasteurella</i>
<i>Lautropia</i>		<i>Peptoniphilus</i>
<i>Legionellales</i>		<i>Phanerochaete</i>
<i>Leptolyngbya</i>		<i>Photobacterium</i>
<i>Leptotrichia</i>		<i>Porphyromonas</i>
<i>Limnothrix</i>		<i>Prevotella</i>
<i>Lyngbya2</i>		<i>Propionibacterium</i>
<i>Magnetococci</i>		<i>Proteus</i>
<i>Megasphaera</i>		<i>Pseudomonas</i>
<i>Methanobacteriales</i>		<i>Psychromonas</i>
<i>Methanococcales</i>		<i>Pyramidobacter</i>
<i>Methanomicrobiales</i>		<i>Ralstonia</i>
<i>Methanopyrales</i>		<i>Rhizobium</i>
<i>Methanosarcinales</i>		<i>Rhodobacter</i>
<i>Methylococcales</i>		<i>Rhodoferax</i>
<i>Methylophilales</i>		<i>Rhodospirillum</i>
<i>Mitsuokella</i>		<i>Rickettsia</i>
<i>Moraxella-like</i>		<i>Roseburia</i>
<i>Mycoplasmatales</i>		<i>Rothia</i>
<i>Myxococcales</i>		<i>Saccharomyces</i>
<i>Neisseria</i>		<i>Salmonella</i>
<i>Neisseriaceae</i>		<i>Selenomonas</i>
<i>Neisseriales</i>		<i>Serratia</i>
<i>Nitrosomonadales</i>		<i>Shewanella</i>
<i>Nitrospirales</i>		<i>Shuttleworthia</i>
<i>Nostocales</i>		<i>Slackia</i>
<i>Nostocoida</i>		<i>Staphylococcus</i>
<i>Oceanospirillales</i>		<i>Stenotrophomonas</i>
<i>Olsenella</i>		<i>Streptococcus</i>
<i>Oribacterium</i>		<i>Streptomyces</i>
<i>Oscillatoriales</i>		<i>Sulfolobus</i>
<i>Parvimonas</i>		<i>Symbiobacterium</i>
<i>Pasteurellales</i>		<i>Synechococcus</i>
<i>Pedobacter</i>		<i>Synechocystis</i>
<i>Peptoniphilus</i>		<i>Tannerella</i>
<i>Peptostreptococcus</i>		<i>Thermoanaerobacter</i>
<i>Planctomycetales</i>		<i>Treponema</i>
<i>Planktothricoides</i>		<i>Unidentified</i>
<i>Plectonema</i>		<i>Variovorax</i>
<i>Pleurocapsales</i>		<i>Veillonella</i>
<i>Porphyromonas</i>		<i>Vibrio</i>
<i>Prevotella</i>		<i>Wolbachia</i>
<i>Procabacter</i>		<i>Xylella</i>

<i>Procabacteriales</i>		<i>Yersinia</i>
<i>Prochlorales</i>		
<i>Proteobacterium</i>		
<i>Pseudanabaena</i>		
<i>Pseudomonadales</i>		
<i>Rhizobiales</i>		
<i>Rhizobium</i>		
<i>Rhodobacterales</i>		
<i>Rhodocyclales</i>		
<i>Rhodovibrio</i>		
<i>Rickettsiales</i>		
<i>Roseiflexales</i>		
<i>Rubrobacterales</i>		
<i>Scytonema</i>		
<i>Selenomonas</i>		
<i>Serratia</i>		
<i>Shewanella</i>		
<i>Shuttleworthia</i>		
<i>Sphingobacteriaceae</i>		
<i>Sphingobacteriales</i>		
<i>Sphingomonadales</i>		
<i>Spirochaetales</i>		
<i>Spirulina</i>		
<i>Streptococcus</i>		
<i>Sulfolobales</i>		
<i>Symbiobacterales</i>		
<i>Symbionts</i>		
<i>Symploca</i>		
<i>Syntrophobacterales</i>		
<i>Tammella</i>		
<i>Terrahaemophilus</i>		
<i>Thermoacetogenium</i>		
<i>Thermoanaerobacteriales</i>		
<i>Thermococcales</i>		
<i>Thermodesulfobacteriales</i>		
<i>Thermoplasmatales</i>		
<i>Thermoproteales</i>		
<i>Thermosynechococcus</i>		
<i>Thiotrichales</i>		
<i>Treponema</i>		
<i>Veillonella</i>		
<i>Verorhodospirilla</i>		
<i>Verrucomicrobiales</i>		
<i>Vibrionales</i>		
<i>Xanthomonadaceae</i>		
<i>Xanthomonadales</i>		

Tabela IV - Espécies identificadas no OralM e no OralOma. Na coluna da esquerda estão as espécies apresentados no OralM, na coluna do meio estão apresentados as espécies que são comuns às duas bases de dados e na coluna da direita estão as espécies apresentadas no OralOma

<b>Espécie OralM (1399)</b>	<b>Comuns (167)</b>	<b>Espécie OralOma (262)</b>
<i>Abiotrophia adiacens</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Kluyveromyces lactis</i>
<i>Abiotrophia defectiva</i>	<i>Acinetobacter sp.</i>	<i>Magnetococcus sp.</i>
<i>Abiotrophia elegans</i>	<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Abiotrophia para-adiacens</i>	<i>Actinomyces sp.</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Abiotrophia sp.</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	<i>Psychromonas ingrahamii</i>
<i>Acetivibrio cellulolyticus</i>	<i>Aggregatibacter aphrophilus</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Acetobacter orleanensis</i>	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	<i>Lactococcus lactis</i>
<i>Acetobacter pomorum</i>	<i>Anaerococcus tetradius</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Acetobacterium bakii</i>	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Acetobacterium carbinolicum</i>	<i>Atopobium parvulum</i>	<i>Pseudomonas stutzeri</i>
<i>Acetobacterium woodii</i>	<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Streptococcus suis</i>
<i>Acholeplasma axanthum</i>	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Rhodobacter sphaeroides</i>
<i>Acholeplasma modicum</i>	<i>Bacillus clausii</i>	<i>Pseudomonas mendocina</i>
<i>Acholeplasma morum</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Dichelobacter nodosus</i>
<i>Acholeplasma palmae</i>	<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>Geobacter uraniireducens</i>
<i>Acholeplasma vituli</i>	<i>Bacteroides forsythus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Acidaminobacter hydrogenoformans</i>	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Acidothermus cellulolyticus</i>	<i>Bifidobacterium dentium</i>	<i>Ochrobactrum anthropi</i>
<i>Acidovorax defluvii</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Actinomyces odontolyticus</i>
<i>Acidovorax temperans</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Campylobacter curvus</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Bradyrhizobium japonicum</i>	<i>Campylobacter hominis</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Bulleidia extracta</i>	<i>Cronobacter sakazakii</i>
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	<i>Campylobacter concisus</i>	<i>Vibrio harveyi</i>
<i>Acinetobacter johnsonii</i>	<i>Campylobacter curvus</i>	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>
<i>Acinetobacter junii</i>	<i>Campylobacter fetus</i>	<i>Campylobacter concisus</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Campylobacter gracilis</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>
<i>Acinetobacter parvus</i>	<i>Campylobacter hominis</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Acinetobacter radioresistens</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Serratia proteamaculans</i>
<i>Acinetobacter schindleri</i>	<i>Campylobacter rectus</i>	<i>Parvimonas micra</i>
<i>Acinetobacter sp.</i>	<i>Campylobacter showae</i>	<i>Desulfococcus oleovorans</i>
<i>Acinetobacter ursingii</i>	<i>Capnocytophaga gingivalis</i>	<i>Delftia acidovorans</i>
<i>Actinoalloteichus spitiensis</i>	<i>Capnocytophaga sputigena</i>	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	<i>Cardiobacterium hominis</i>	<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Actinobacillus capsulatus</i>	<i>Caulobacter crescentus</i>	<i>Yersinia pestis</i>
<i>Actinobacillus equuli</i>	<i>Clavibacter michiganensis</i>	<i>Fingoldia magna</i>
<i>Actinobacillus minor</i>	<i>Clostridium acetobutylicum</i>	<i>Bifidobacterium dentium</i>
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Actinobacillus porcinus</i>	<i>Clostridium novyi</i>	<i>Xylella fastidiosa</i>
<i>Actinobacillus scotiae</i>	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>

<i>Actinobacillus succinogenes</i>	<i>Clostridium phytofermentans</i>	<i>Treponema pallidum</i>
<i>Actinobacillus ureae</i>	<i>Clostridium thermocellum</i>	<i>Erwinia tasmaniensis</i>
<i>Actinobaculum massiliae</i>	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Lactobacillus casei</i>
<i>Actinobaculum sp.</i>	<i>Corynebacterium glutamicum</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>
<i>Actinobaculum urinale</i>	<i>Corynebacterium matruchotii</i>	<i>Geobacter bemidjiensis</i>
<i>Actinomyces actinomycetemcomitans</i>	<i>Cryptobacterium curtum</i>	<i>Salmonella agona</i>
<i>Actinomyces bowdenii</i>	<i>Delftia acidovorans</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Actinomyces canis</i>	<i>Dialister invisus</i>	<i>Buchnera aphidicola</i>
<i>Actinomyces cardiffensis</i>	<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Methylocella silvestris</i>
<i>Actinomyces catuli</i>	<i>Enterobacter cancerogenus</i>	<i>Methylobacterium nodulans</i>
<i>Actinomyces dentalis</i>	<i>Enterococcus casseliflavus</i>	<i>Anaeromyxobacter dehalogenans</i>
<i>Actinomyces denticolens</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
<i>Actinomyces genomosp.</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Atopobium rimae</i>
<i>Actinomyces georgiae</i>	<i>Enterococcus hirae</i>	<i>Campylobacter rectus</i>
<i>Actinomyces gerencserae</i>	<i>Enterococcus sp.</i>	<i>Clostridium kluyveri</i>
<i>Actinomyces graevenitzii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Agrobacterium radiobacter</i>
<i>Actinomyces hongkongensis</i>	<i>Eubacterium hallii</i>	<i>Geobacter sp.</i>
<i>Actinomyces hordeovulneris</i>	<i>Eubacterium saphenum</i>	<i>Acidovorax ebreus</i>
<i>Actinomyces howellii</i>	<i>Eubacterium ventriosum</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Actinomyces israelii</i>	<i>Filifactor alocis</i>	<i>Corynebacterium matruchotii</i>
<i>Actinomyces lingnae</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Neisseria flavescens</i>
<i>Actinomyces marimammalium</i>	<i>Fusobacterium sp.</i>	<i>Desulfobacterium autotrophicum</i>
<i>Actinomyces massienseis</i>	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Lactobacillus fermentum</i>
<i>Actinomyces meyeri</i>	<i>Geobacter sulfurreducens</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Actinomyces naeslundii</i>	<i>Granulicatella adiacens</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Anaerococcus tetradius</i>
<i>Actinomyces oricola</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>
<i>Actinomyces radidentis</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Lactobacillus johnsonii</i>
<i>Actinomyces radingae</i>	<i>Jonquetella anthropi</i>	<i>Lactobacillus salivarius</i>
<i>Actinomyces slackii</i>	<i>Kingella oralis</i>	<i>Lactobacillus vaginalis</i>
<i>Actinomyces sp.</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Lactobacillus paracasei</i>
<i>Actinomyces turicensis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Actinomyces urogenitalis</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Lactobacillus crispatus</i>
<i>Actinomyces vaccimaxillae</i>	<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Mobiluncus mulieris</i>
<i>Actinomyces viscosus</i>	<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>Oribacterium sinus</i>
<i>Actinoplanes capillaceus</i>	<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Actinoplanes derwentensis</i>	<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Actinotalea fermentans</i>	<i>Lactobacillus gasseri</i>	<i>Capnocytophaga gingivalis</i>
<i>Adlercreutzia equolifaciens</i>	<i>Lactobacillus iners</i>	<i>Porphyromonas uenonis</i>
<i>Aerococcus christensenii</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Porphyromonas endodontalis</i>
<i>Aerococcus sanguinicola</i>	<i>Lactobacillus johnsonii</i>	<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Aerococcus urinaehominis</i>	<i>Lactobacillus paracasei</i>	<i>Veillonella dispar</i>
<i>Aeromonas enteropelogenes</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Carnobacterium maltaromaticum</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Lactobacillus reuteri</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>

<i>Aeromonas salmonicida</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<i>Clostridium novyi</i>
<i>Aeromonas veronii</i>	<i>Lactobacillus sakei</i>	<i>Lachnospiraceae bacterium</i>
<i>Afipia broomeae</i>	<i>Lactobacillus salivarius</i>	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>
<i>Afipia sp.</i>	<i>Lactobacillus vaginalis</i>	<i>Eubacterium hallii</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Coprococcus comes</i>
<i>Aggregatibacter aphrophilus</i>	<i>Leptotrichia buccalis</i>	<i>Treponema vincentii</i>
<i>Aggregatibacter paraphrophilus</i>	<i>Leptotrichia goodfellowii</i>	<i>Roseburia inulinivorans</i>
<i>Aggregatibacter segnis</i>	<i>Leptotrichia hofstadii</i>	<i>Eubacterium ventriosum</i>
<i>Aggregatibacter sp.</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Clostridium phytofermentans</i>
<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	<i>Mitsuokella multacida</i>	<i>Roseburia intestinalis</i>
<i>Alcaligenes latus</i>	<i>Mobiluncus mulieris</i>	<i>Shuttleworthia satelles</i>
<i>Algoriphagus mannitolivorans</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>	<i>Kingella oralis</i>
<i>Alicyclobacillus acidiphilus</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Selenomonas flueggei</i>
<i>Alicyclobacillus pomorum</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>
<i>Alkalibacterium iburiense</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Lactobacillus gasseri</i>
<i>Alkaliphilus crotonatoxidans</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus warneri</i>
<i>Alkaliphilus metalliredigens</i>	<i>Neisseria flavescens</i>	<i>Variovorax paradoxus</i>
<i>Alkaliphilus oremlandii</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Gemella haemolysans</i>
<i>Alkanindiges illinoisensis</i>	<i>Neisseria lactamica</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Allobaculum stercoricanis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Alloiococcus otitis</i>	<i>Neisseria mucosa</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Allomonas enterica</i>	<i>Neisseria sicca</i>	<i>Neisseria sicca</i>
<i>Alvinella pompejana</i>	<i>Neisseria subflava</i>	<i>Rothia mucilaginosa</i>
<i>Alysiella filiformis</i>	<i>Nostoc sp.</i>	<i>Campylobacter showae</i>
<i>Aminobacterium colombiense</i>	<i>Novosphingobium aromaticivorans</i>	<i>Leptotrichia buccalis</i>
<i>Ammoniphilus oxalaticus</i>	<i>Ochrobactrum anthropi</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
<i>Ammoniphilus oxalivorans</i>	<i>Oribacterium sinus</i>	<i>Cardiobacterium hominis</i>
<i>Amycolatopsis thermoflava</i>	<i>Parvimonas micra</i>	<i>Granulicatella adiacens</i>
<i>Anaeroarcus burkinensis</i>	<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Lactobacillus iners</i>
<i>Anaerobaculum mobile</i>	<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>	<i>Campylobacter gracilis</i>
<i>Anaerobiospirillum succiniciproducens</i>	<i>Porphyromonas endodontalis</i>	<i>Atopobium parvulum</i>
<i>Anaerococcus geminatus</i>	<i>Porphyromonas uenonis</i>	<i>Mitsuokella multacida</i>
<i>Anaerococcus lactolyticus</i>	<i>Prevotella bivia</i>	<i>Prevotella tanneriae</i>
<i>Anaerococcus octavius</i>	<i>Prevotella buccalis</i>	<i>Dialister invisus</i>
<i>Anaerococcus prevotii</i>	<i>Prevotella disiens</i>	<i>Selenomonas sputigena</i>
<i>Anaerococcus tetradius</i>	<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Jonquetella anthropi</i>
<i>Anaerococcus sp.</i>	<i>Prevotella oralis</i>	<i>Prevotella veroralis</i>
<i>Anaerofustis stercorihominis</i>	<i>Prevotella oris</i>	<i>Leptotrichia hofstadii</i>
<i>Anaeroglobus geminatus</i>	<i>Prevotella sp.</i>	<i>Prevotella sp.</i>
<i>Anaeroglobus pneumosintes</i>	<i>Prevotella tanneriae</i>	<i>Leptotrichia goodfellowii</i>
<i>Anaeromusa acidaminophila</i>	<i>Prevotella veroralis</i>	<i>Neisseria lactamica</i>
<i>Anaeroplasma abactoclasticum</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Slackia exigua</i>
<i>Anaerosinus glycerini</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Actinomyces sp.</i>
<i>Anaerosphaera sp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Anaerostipes caccae</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<i>Prevotella oris</i>

<i>Anaerovibrio lipolyticus</i>	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>
<i>Anaerovorax odorimutans</i>	<i>Pyramidobacter piscolens</i>	<i>Prevotella buccalis</i>
<i>Anaplasma bovis</i>	<i>Ralstonia solanacearum</i>	<i>Prevotella bivia</i>
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>Rhizobium loti</i>	<i>Pyramidobacter piscolens</i>
<i>Aneurinibacillus danicus</i>	<i>Rhodoferax ferrireducens</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Aneurinibacillus terranovensis</i>	<i>Roseburia intestinalis</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Aneurinibacillus thermoaerophilus</i>	<i>Rothia mucilaginosa</i>	<i>Bulleidia extracta</i>
<i>Anoxybacillus flavithermus</i>	<i>Salmonella enterica</i>	<i>Enterobacter cancerogenus</i>
<i>Aquabacterium commune</i>	<i>Selenomonas flueggei</i>	<i>Neisseria mucosa</i>
<i>Aquabacterium hongkongensis</i>	<i>Selenomonas sputigena</i>	<i>Neisseria subflava</i>
<i>Aquabacterium parvum</i>	<i>Shuttleworthia satelles</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
<i>Arcanobacterium bernardiae</i>	<i>Slackia exigua</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Capnocytophaga sputigena</i>
<i>Arcanobacterium hippocoleae</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Arcanobacterium pluranimalium</i>	<i>Staphylococcus warneri</i>	<i>Rhodospirillum molischianum</i>
<i>Arcicella aquatica</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Arsenicococcus sp.</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Equisetum arvense</i>
<i>Arthrobacter agilis</i>	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Arthrobacter albus</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>	<i>Agrobacterium rhizogenes</i>
<i>Arthrobacter ardleyensis</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
<i>Arthrobacter arilaitensis</i>	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Geobacillus stearothermophilus</i>
<i>Arthrobacter atrocyaneus</i>	<i>Streptococcus oralis</i>	<i>Pseudomonas syringae</i>
<i>Arthrobacter aurescens</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Arthrobacter crystallopoietes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptomyces coelicolor</i>
<i>Arthrobacter globiformis</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Corynebacterium glutamicum</i>
<i>Arthrobacter luteolus</i>	<i>Streptococcus sanguinis</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
<i>Arthrobacter methylotrophus</i>	<i>Streptococcus sobrinus</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Arthrobacter mysorens</i>	<i>Streptococcus suis</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Arthrobacter nasiphocae</i>	<i>Tannerella forsythia</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>
<i>Arthrobacter ruscicus</i>	<i>Treponema denticola</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Arthrobacter scleromae</i>	<i>Treponema lecithinolyticum</i>	<i>Bradyrhizobium japonicum</i>
<i>Arthrobacter ureafaciens</i>	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Arthrobacter woluwensis</i>	<i>Treponema socranskii</i>	<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Asteroleplasma anaerobium</i>	<i>Variovorax paradoxus</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>
<i>Asticcacaulis biprosthecium</i>	<i>Veillonella dispar</i>	<i>Geobacter sulfurreducens</i>
<i>Asticcacaulis excentricus</i>	<i>Veillonella parvula</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Atopobium fossor</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	<i>Azospirillum brasilense</i>
<i>Atopobium minutum</i>	<i>Yersinia pestis</i>	<i>Maricaulis maris</i>
<i>Atopobium parvulum</i>		<i>Lawsonia intracellularis</i>
<i>Atopobium rimaea</i>		<i>Rickettsia bellii</i>
<i>Atopobium sp.</i>		<i>Novosphingobium aromaticivorans</i>
<i>Atopobium vaginae</i>		<i>Bordetella avium</i>
<i>Azoarcus buckelii</i>		<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Azohydromonas australica</i>		<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Bacillus acidicola</i>		<i>Pseudomonas fluorescens</i>

<i>Bacillus aeolius</i>		<i>Blochmannia pennsylvanicus</i>
<i>Bacillus algicola</i>		<i>Synechocystis</i> sp.
<i>Bacillus anthracis</i>		<i>Methanocaldococcus jannaschii</i>
<i>Bacillus aquimaris</i>		<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Bacillus arseniciselenatis</i>		<i>Bacillus clausii</i>
<i>Bacillus arsenicus</i>		<i>Symbiobacterium thermophilum</i>
<i>Bacillus barbaricus</i>		<i>Leifsonia xyli</i>
<i>Bacillus cereus</i>		<i>Erwinia carotovora</i>
<i>Bacillus circulans</i>		<i>Acinetobacter</i> sp.
<i>Bacillus clausii</i>		<i>Bdellovibrio bacteriovorus</i>
<i>Bacillus coahuilensis</i>		<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Bacillus cohnii</i>		<i>Wolbachia pipientis</i>
<i>Bacillus firmus</i>		<i>Vibrio vulnificus</i>
<i>Bacillus fumarioli</i>		<i>Chromobacterium violaceum</i>
<i>Bacillus fusiformis</i>		<i>Synechococcus</i> sp.
<i>Bacillus horikoshii</i>		<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Bacillus infernus</i>		<i>Blochmannia floridanus</i>
<i>Bacillus jeotgali</i>		<i>Shewanella oneidensis</i>
<i>Bacillus koreensis</i>		<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Bacillus licheniformis</i>		<i>Thermoanaerobacter tengcongensis</i>
<i>Bacillus litoralis</i>		<i>Ralstonia solanacearum</i>
<i>Bacillus macauensis</i>		<i>Salmonella typhi</i>
<i>Bacillus macyae</i>		<i>Listeria innocua</i>
<i>Bacillus mannanilyticus</i>		<i>Clostridium acetobutylicum</i>
<i>Bacillus marisflavi</i>		<i>Sulfolobus solfataricus</i>
<i>Bacillus muralis</i>		<i>Rhizobium loti</i>
<i>Bacillus mycoides</i>		<i>Caulobacter crescentus</i>
<i>Bacillus psychrodurans</i>		<i>Adesmia lanata</i>
<i>Bacillus pycnus</i>		<i>Bacillus halodurans</i>
<i>Bacillus silvestris</i>		<i>Arabidopsis thaliana</i>
<i>Bacillus soli</i>		<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Bacillus sporothermodurans</i>		<i>Treponema denticola</i>
<i>Bacillus subtilis</i>		<i>Treponema lecithinolyticum</i>
<i>Bacillus thermoamylovorans</i>		<i>Treponema socranskii</i>
<i>Bacillus thuringiensis</i>		<i>Cryptobacterium curtum</i>
<i>Bacillus weihenstephanensis</i>		<i>Prevotella intermedia</i>
<i>Bacillus</i> sp.		<i>Prevotella disiens</i>
<i>Bacteroidales</i> genomu sp.		<i>Photobacterium profundum</i>
<i>Bacteroidales</i> sp.		<i>Clostridium</i> sp.
<i>Bacteroides acidifaciens</i>		<i>Aggregatibacter aphrophilus</i>
<i>Bacteroides caccae</i>		<i>Haemophilus aphrophilus</i>
<i>Bacteroides eggerthii</i>		<i>Clostridium difficile</i>
<i>Bacteroides finegoldii</i>		<i>Listonella damsela</i>
<i>Bacteroides forsythus</i>		<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Bacteroides fragilis</i>		<i>Enterococcus hirae</i>

<i>Bacteroides heparinolyticus</i>		<i>Enterococcus phage</i>
<i>Bacteroides intestinalis</i>		<i>Lactobacillus curvatus</i>
<i>Bacteroides nordii</i>		<i>Lactobacillus sakei</i>
<i>Bacteroides salyersiae</i>		<i>Eubacterium saphenum</i>
<i>Bacteroides stercoris</i>		<i>Enterococcus sp.</i>
<i>Bacteroides tectus</i>		<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>		<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>Bacteroides ureolyticus</i>		<i>Streptococcus sobrinus</i>
<i>Bacteroides zoogloformans</i>		<i>Filifactor alocis</i>
<i>Bacteroidetes sp.</i>		<i>Streptococcus oralis</i>
<i>Bartonella sp.</i>		<i>Lactobacillus plantarum</i>
<i>Bathymodiolus brevior</i>		<i>Bacteroides forsythus</i>
<i>Bdellovibrio sp.</i>		<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Beggiatoa alba</i>		<i>Bacillus cereus</i>
<i>Belnapia moabensis</i>		<i>Enterococcus casseliflavus</i>
<i>Bergeyella sp.</i>		<i>Phanerochaete chrysosporium</i>
<i>Bergeyella zoohelcum</i>		<i>Streptomyces avermitilis</i>
<i>Betaproteobacteria MND1</i>		<i>Nostoc sp.</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>		<i>Streptomyces cattleya</i>
<i>Bifidobacterium bifidum</i>		<i>Salmonella diarizonae</i>
<i>Bifidobacterium choerinum</i>		<i>Salmonella enterica</i>
<i>Bifidobacterium dentium</i>		<i>Salmonella paratyphi</i>
<i>Bifidobacterium longum</i>		<i>Salmonella choleraesuis</i>
<i>Bifidobacterium merycicum</i>		<i>Clostridium thermocellum</i>
<i>Bifidobacterium minimum</i>		<i>Chlorobium phaeobacteroides</i>
<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>		<i>Unidentified eubacterium</i>
<i>Bifidobacterium pseudolongum</i>		<i>Parabacteroides distasonis</i>
<i>Bifidobacterium pullorum</i>		<i>Parabacteroides merdae</i>
<i>Bifidobacterium saeculare</i>		<i>Azobacteroides pseudotrichonymphae</i>
<i>Bifidobacterium scardovii</i>		<i>Parabacteroides johnsonii</i>
<i>Bifidobacterium sp.</i>		<i>Fusobacterium sp.</i>
<i>Bifidobacterium subtile</i>		<i>Parabacteroides sp.</i>
<i>Blastococcus aggregatus</i>		<i>Campylobacter fetus</i>
<i>Bordetella parapertussis</i>		<i>Bacteroides vulgatus</i>
<i>Bordetella pertussis</i>		<i>Bacillus thuringiensis</i>
<i>Bordetella petrii</i>		<i>Clavibacter michiganensis</i>
<i>Brachybacterium muris</i>		<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Brachybacterium nesterenkovii</i>		<i>Lactobacillus delbrueckii</i>
<i>Brachybacterium rhamnosum</i>		<i>Rhodoferax ferrireducens</i>
<i>Brachybacterium sacelli</i>		<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>
<i>Bradyrhizobium elkanii</i>		<i>Anaplasma phagocytophilum</i>
<i>Bradyrhizobium japonicum</i>		<i>Candida albicans</i>
<i>Bradyrhizobium sp.</i>		<i>Prevotella oralis</i>
<i>Brevibacillus agri</i>		
<i>Brevibacillus borstelensis</i>		
<i>Brevibacillus invocatus</i>		

<i>Brevibacillus limnophilus</i>		
<i>Brevibacillus thermoruber</i>		
<i>Brevibacterium antiquum</i>		
<i>Brevibacterium otitidis</i>		
<i>Brevibacterium paucivorans</i>		
<i>Brevibacterium samyangensis</i>		
<i>Brevundimonas diminuta</i>		
<i>Brevundimonas intermedia</i>		
<i>Brevundimonas nasdae</i>		
<i>Brevundimonas variabilis</i>		
<i>Brooklawnia cerclae</i>		
<i>Brucella melitensis</i>		
<i>Bulleidia extracta</i>		
<i>Bulleidia (Solobacterium) moorei</i>		
<i>Burkholderia cepacia</i>		
<i>Burkholderia fungorum</i>		
<i>Burkholderia phenazinium</i>		
<i>Burkholderia sp.</i>		
<i>Burkholderia terrae</i>		
<i>Buttiauxella noackiae</i>		
<i>Buttiauxella warmboldiae</i>		
<i>Butyrivibrio fibrisolvens</i>		
<i>Butyrivibrio hungatei</i>		
<i>Butyrivibrio sp.</i>		
<i>Caminicella sporogenes</i>		
<i>Campylobacter concisus</i>		
<i>Campylobacter curvus</i>		
<i>Campylobacter fecalis</i>		
<i>Campylobacter fetus</i>		
<i>Campylobacter gracilis</i>		
<i>Campylobacter helveticus</i>		
<i>Campylobacter hominis</i>		
<i>Campylobacter hyointestinalis</i>		
<i>Campylobacter insulaenigrae</i>		
<i>Campylobacter jejuni</i>		
<i>Campylobacter lari</i>		
<i>Campylobacter mucosalis</i>		
<i>Campylobacter rectus</i>		
<i>Campylobacter showae</i>		
<i>Campylobacter sp.</i>		
<i>Campylobacter sputorum</i>		
<i>Campylobacter concisus</i>		
<i>Campylobacter rectus</i>		
<i>Campylobacter showae</i>		
<i>Candidatus Amoebinatus</i>		
<i>Candidatus Prevotella</i>		

<i>Capnocytophaga canimorsus</i>		
<i>Capnocytophaga gingivalis</i>		
<i>Capnocytophaga granulosa</i>		
<i>Capnocytophaga granulosa</i>		
<i>Capnocytophaga haemolytica</i>		
<i>Capnocytophaga infantium</i>		
<i>Capnocytophaga leadbetteri</i>		
<i>Capnocytophaga ochracea</i>		
<i>Capnocytophaga sp.</i>		
<i>Capnocytophaga sputigena</i>		
<i>Capnocytophaga granulosa</i>		
<i>Cardiobacterium hominis</i>		
<i>Cardiobacterium sp.</i>		
<i>Cardiobacterium valvarum</i>		
<i>Cardiobacterium valvulum</i>		
<i>Carnobacterium funditum</i>		
<i>Carnobacterium pleistocenium</i>		
<i>Carnobacterium sp.</i>		
<i>Carnobacterium viridans</i>		
<i>Caryophanon latum</i>		
<i>Castellaniella denitrificans</i>		
<i>Catabacter hongkongensis</i>		
<i>Catonella morbi</i>		
<i>Catonella sp.</i>		
<i>Caulobacter crescentus</i>		
<i>Caulobacter sp.</i>		
<i>Cedecea davisae</i>		
<i>Cellulomonas denverensis</i>		
<i>Centipeda periodontii</i>		
<i>Centipeda sp.</i>		
<i>Chitinibacter tainanensis</i>		
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>		
<i>Chloroflexi[G-1] sp.</i>		
<i>Chryseobacterium formosense</i>		
<i>Chryseobacterium hispanicum</i>		
<i>Chryseobacterium indologenes</i>		
<i>Chryseobacterium joostei</i>		
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>		
<i>Chryseobacterium piscium</i>		
<i>Chryseobacterium scophthalmum</i>		
<i>Chryseobacterium shigense</i>		
<i>Chryseobacterium soldanellicola</i>		
<i>Chryseobacterium taichungense</i>		
<i>Chryseobacterium taiwanense</i>		
<i>Chryseobacterium vrystaatense</i>		
<i>Chryseobacterium wanjuense</i>		

<i>Citrobacter koseri</i>		
<i>Citromicrobium sp</i>		
<i>Clavibacter michiganensis</i>		
<i>Clostridiales sp.</i>		
<i>Clostridium aceticum</i>		
<i>Clostridium acetobutylicum</i>		
<i>Clostridium aerotolerans</i>		
<i>Clostridium aldenense</i>		
<i>Clostridium aldrichii</i>		
<i>Clostridium algidixylanolyticum</i>		
<i>Clostridium aminobutyricum</i>		
<i>Clostridium aminovalericum</i>		
<i>Clostridium argentinense</i>		
<i>Clostridium bartlettii</i>		
<i>Clostridium bifermentans</i>		
<i>Clostridium bolteae</i>		
<i>Clostridium botulinum</i>		
<i>Clostridium caminithermale</i>		
<i>Clostridium celerecrescens</i>		
<i>Clostridium cellobioparum</i>		
<i>Clostridium cellulolyticum</i>		
<i>Clostridium chauvoei</i>		
<i>Clostridium citroniae</i>		
<i>Clostridium clostridioforme</i>		
<i>Clostridium colinum</i>		
<i>Clostridium cylindrosporum</i>		
<i>Clostridium difficile</i>		
<i>Clostridium drakei</i>		
<i>Clostridium fallax</i>		
<i>Clostridium felsineum</i>		
<i>Clostridium fimetarium</i>		
<i>Clostridium frigidicarnis</i>		
<i>Clostridium ganghwense</i>		
<i>Clostridium glycolicum</i>		
<i>Clostridium grantii</i>		
<i>Clostridium hathewayi</i>		
<i>Clostridium hylemonae</i>		
<i>Clostridium indolis</i>		
<i>Clostridium intestinale</i>		
<i>Clostridium irregulare</i>		
<i>Clostridium jejuense</i>		
<i>Clostridium josui</i>		
<i>Clostridium lactatifermentans</i>		
<i>Clostridium litorale</i>		
<i>Clostridium methoxybenzovorans</i>		
<i>Clostridium methylpentosum</i>		

<i>Clostridium novyi</i>		
<i>Clostridium orbiscindens</i>		
<i>Clostridium oroticum</i>		
<i>Clostridium papyrosolvans</i>		
<i>Clostridium pascui</i>		
<i>Clostridium peptidivorans</i>		
<i>Clostridium perfringens</i>		
<i>Clostridium phytofermentans</i>		
<i>Clostridium populeti</i>		
<i>Clostridium propionicum</i>		
<i>Clostridium putrefaciens</i>		
<i>Clostridium rectum</i>		
<i>Clostridium saccharolyticum</i>		
<i>Clostridium schirmacherense</i>		
<i>Clostridium scindens</i>		
<i>Clostridium septicum</i>		
<i>Clostridium sphenoides</i>		
<i>Clostridium sporogenes</i>		
<i>Clostridium stercorarium</i>		
<i>Clostridium straminisolvans</i>		
<i>Clostridium subterminale</i>		
<i>Clostridium symbiosum</i>		
<i>Clostridium thermocellum</i>		
<i>Clostridium thermopalmarium</i>		
<i>Clostridium thermosuccinogenes</i>		
<i>Clostridium thiosulfatireducens</i>		
<i>Clostridium ultunense</i>		
<i>Clostridium viride</i>		
<i>Clostridium xylanovorans</i>		
<i>Cohnella thermotolerans</i>		
<i>Collimonas fungivorans</i>		
<i>Comamonas terrigena</i>		
<i>Comamonas testosteroni</i>		
<i>Conchiformibius steedae</i>		
<i>Coprococcus catus</i>		
<i>Coriobacterium glomerans</i>		
<i>Corynebacterium accolens</i>		
<i>Corynebacterium ammoniagenes</i>		
<i>Corynebacterium amycolatum</i>		
<i>Corynebacterium appendicis</i>		
<i>Corynebacterium argenteratense</i>		
<i>Corynebacterium aurimucosum</i>		
<i>Corynebacterium camporealensis</i>		
<i>Corynebacterium confusum</i>		
<i>Corynebacterium coyleae</i>		
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>		

<i>Corynebacterium durum</i>		
<i>Corynebacterium felinum</i>		
<i>Corynebacterium glutamicum</i>		
<i>Corynebacterium halotolerans</i>		
<i>Corynebacterium imitans</i>		
<i>Corynebacterium jeikeium</i>		
<i>Corynebacterium kutscheri</i>		
<i>Corynebacterium mastitidis</i>		
<i>Corynebacterium matruchotii</i>		
<i>Corynebacterium mucifaciens</i>		
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>		
<i>Corynebacterium simulans</i>		
<i>Corynebacterium singulare</i>		
<i>Corynebacterium sp.</i>		
<i>Corynebacterium striatum</i>		
<i>Corynebacterium sundsvallense</i>		
<i>Corynebacterium thomssenii</i>		
<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>		
<i>Corynebacterium urealyticum</i>		
<i>Corynebacterium variabile</i>		
<i>Cronobacter dublinensis</i>		
<i>Cryptobacterium curtum</i>		
<i>Curtobacterium flaccumfaciens</i>		
<i>Curvibacter delicatus</i>		
<i>Dechloromonas agitata</i>		
<i>Dechloromonas aromatica</i>		
<i>Deferribacteres sp.</i>		
<i>Defluviobacter lusatiensis</i>		
<i>Deinococcus hopiensis</i>		
<i>Deinococcus radiophilus</i>		
<i>Delftia acidovorans</i>		
<i>Demetria terrigena</i>		
<i>Denitratisona oestradiolicum</i>		
<i>Dermabacter hominis</i>		
<i>Desemzia incerta</i>		
<i>Desulfitobacterium hafniense</i>		
<i>Desulfobulbus elongatus</i>		
<i>Desulfobulbus mediterraneus</i>		
<i>Desulfobulbus rhabdoformis</i>		
<i>Desulfobulbus sp.</i>		
<i>Desulfomicrobium orale</i>		
<i>Desulfonatronovibrio hydrogenovorans</i>		
<i>Desulfonatronum thiodismutans</i>		
<i>Desulfosporosinus meridiei</i>		
<i>Desulfovibrio desulfuricans</i>		

<i>Desulfovibrio fairfieldensis</i>		
<i>Desulfovibrio hydrothermalis</i>		
<i>Desulfovibrio sp.</i>		
<i>Dethiosulfovibrio acidaminovorans</i>		
<i>Dethiosulfovibrio peptidovorans</i>		
<i>Devosia riboflavina</i>		
<i>Dialister invisus</i>		
<i>Dialister micraerophilus</i>		
<i>Dialister pneumosintes</i>		
<i>Dialister propionicifaciens</i>		
<i>Dialister sp.</i>		
<i>Diaphorobacter</i>		
<i>Diaphorobacter nitroreducens</i>		
<i>Dietzia maris</i>		
<i>Dietzia psychralcaliphila</i>		
<i>Dietzia sp.</i>		
<i>Dolosigranulum</i>		
<i>Dolosigranulum pigrum</i>		
<i>Dorea formicigenerans</i>		
<i>Dorea longicatena</i>		
<i>Duganella violaceinigra</i>		
<i>Duganella zoogloeoides</i>		
<i>Dyadobacter fermentans</i>		
<i>Dyadobacter ginsengisoli</i>		
<i>Edwardsiella hoshinae</i>		
<i>Eggerthella lenta</i>		
<i>Ehrlichia canis</i>		
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>		
<i>Ehrlichia muris</i>		
<i>Eikenella corrodens</i>		
<i>Eikenella sp.</i>		
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>		
<i>Empedobacter brevis</i>		
<i>Enhydrobacter aerosaccus</i>		
<i>Enterobacter cancerogenus</i>		
<i>Enterobacter cloacae</i>		
<i>Enterobacter gergoviae</i>		
<i>Enterobacter hormaechei</i>		
<i>Enterobacter sakazakii</i>		
<i>Enterococcus aquimarinus</i>		
<i>Enterococcus asini</i>		
<i>Enterococcus avium</i>		
<i>Enterococcus casseliflava</i>		
<i>Enterococcus casseliflavus</i>		
<i>Enterococcus cecorum</i>		
<i>Enterococcus devriesei</i>		

<i>Enterococcus durans</i>		
<i>Enterococcus faecalis</i>		
<i>Enterococcus faecium</i>		
<i>Enterococcus haemoperoxidus</i>		
<i>Enterococcus hirae</i>		
<i>Enterococcus italicus</i>		
<i>Enterococcus mundtii</i>		
<i>Enterococcus pallens</i>		
<i>Enterococcus phoeniculicola</i>		
<i>Enterococcus ratti</i>		
<i>Enterococcus saccharolyticus</i>		
<i>Enterococcus saccharominimus</i>		
<i>Enterococcus sp.</i>		
<i>Enterococcus sulfureus</i>		
<i>Enterococcus termitis</i>		
<i>Enterococcus villorum</i>		
<i>Epilithonimonas tenax</i>		
<i>Eremococcus coleocola</i>		
<i>Erwinia persicina</i>		
<i>Erwinia rhapontici</i>		
<i>Erwinia toletana</i>		
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>		
<i>Erysipelothrix tonsillarum</i>		
<i>Erythromicrobium ramosum</i>		
<i>Escherichia albertii</i>		
<i>Escherichia coli</i>		
<i>Escherichia shigella</i>		
<i>Ethanoligenens harbinense</i>		
<i>Eubacterium acidaminophilum</i>		
<i>Eubacterium aggregans</i>		
<i>Eubacterium angustum</i>		
<i>Eubacterium barkeri</i>		
<i>Eubacterium bifforme</i>		
<i>Eubacterium brachii</i>		
<i>Eubacterium brachy</i>		
<i>Eubacterium branchy</i>		
<i>Eubacterium callanderi</i>		
<i>Eubacterium cellulosolvens</i>		
<i>Eubacterium eligens</i>		
<i>Eubacterium hallii</i>		
<i>Eubacterium infirmum</i>		
<i>Eubacterium limosum</i>		
<i>Eubacterium minutum</i>		
<i>Eubacterium nodatum</i>		
<i>Eubacterium pyruvativorans</i>		
<i>Eubacterium rectale</i>		

<i>Eubacterium ruminantium</i>		
<i>Eubacterium saburreum</i>		
<i>Eubacterium saphenum</i>		
<i>Eubacterium sp.</i>		
<i>Eubacterium sulci</i>		
<i>Eubacterium tardum</i>		
<i>Eubacterium tenue</i>		
<i>Eubacterium timidum</i>		
<i>Eubacterium uniforme</i>		
<i>Eubacterium ventriosum</i>		
<i>Eubacterium yurii</i>		
<i>Eubacterium yurii</i>		
<i>Exiguobacterium aestuarii</i>		
<i>Exiguobacterium oxidotolerans</i>		
<i>Facklamia hominis</i>		
<i>Facklamia miroungae</i>		
<i>Ferrania halotolerans</i>		
<i>Ferrimonas marina</i>		
<i>Filifactor alocis</i>		
<i>Filifactor sp.</i>		
<i>Filifactor villosus</i>		
<i>Finegordia magna</i>		
<i>Firmicutes sp.</i>		
<i>Flexibacter flexilis</i>		
<i>Flexibacter roseolus</i>		
<i>Flexistipes sp.</i>		
<i>Fusibacter paucivorans</i>		
<i>Fusobacterium canifelinum</i>		
<i>Fusobacterium equinum</i>		
<i>Fusobacterium gonidiformans</i>		
<i>Fusobacterium mortiferum</i>		
<i>Fusobacterium naviforme</i>		
<i>Fusobacterium necrogenes</i>		
<i>Fusobacterium necrophorum</i>		
<i>Fusobacterium nucleatum</i>		
<i>Fusobacterium nucleatum</i>		
<i>Fusobacterium perfoetens</i>		
<i>Fusobacterium periodonticum</i>		
<i>Fusobacterium russii</i>		
<i>Fusobacterium simiae</i>		
<i>Fusobacterium sp.</i>		
<i>Fusobacterium sulci</i>		
<i>Fusobacterium ulcerans</i>		
<i>Gallibacterium anatis</i>		
<i>Gammaproteobacteria acidophile</i>		
<i>Gammaproteobacteria aquatic</i>		

<i>Gammaproteobacteria uranium</i>		
<i>Garciella nitratireducens</i>		
<i>Gardnerella vaginalis</i>		
<i>Geitlerinema carotinosum</i>		
<i>Gemella bergeri</i>		
<i>Gemella bergeriae</i>		
<i>Gemella haemolysans</i>		
<i>Gemella hemolysans</i>		
<i>Gemella morbillorum</i>		
<i>Gemella palaticanis</i>		
<i>Gemella sanguinis</i>		
<i>Gemella sp.</i>		
<i>Gemella morbillorum</i>		
<i>Gemmatimonas aurantiaca</i>		
<i>Geobacillus kaustophilus</i>		
<i>Geobacillus sp.</i>		
<i>Geobacillus subterraneus</i>		
<i>Geobacillus thermodenitrificans</i>		
<i>Geobacter sulfurreducens</i>		
<i>Gigantidas gladius</i>		
<i>Glaciecocola polaris</i>		
<i>Glycomyces algeriensis</i>		
<i>Glycomyces harbinensis</i>		
<i>Gordonia namibiensis</i>		
<i>Gordonia sputi</i>		
<i>Gracilibacter thermotolerans</i>		
<i>Granulicatella adiacens</i>		
<i>Granulicatella balaenopterae</i>		
<i>Granulicatella elegans</i>		
<i>Granulicatella paraadiacens</i>		
<i>Granulicatella sp.</i>		
<i>Granulicatella adiacens</i>		
<i>Gulosibacter molinativorax</i>		
<i>Haemophilus aegyptius</i>		
<i>Haemophilus ducreyi</i>		
<i>Haemophilus haemoglobinophilus</i>		
<i>Haemophilus haemolyticus</i>		
<i>Haemophilus influenzae</i>		
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>		
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>		
<i>Haemophilus paraphrohaemolyticus</i>		
<i>Haemophilus paraphrophilus</i>		
<i>Haemophilus pittmaniae</i>		
<i>Haemophilus quentini</i>		
<i>Haemophilus segnis</i>		
<i>Haemophilus sp.</i>		

<i>Hahella chejuensis</i>		
<i>Hahella ganghwensis</i>		
<i>Halothermothrix orenii</i>		
<i>Helcococcus sueciensis</i>		
<i>Helicobacter pylori</i>		
<i>Helicobacter trogontum</i>		
<i>Heliorestis baculata</i>		
<i>Herbaspirillum chlorophenicum</i>		
<i>Herbaspirillum frisingense</i>		
<i>Herbaspirillum hiltneri</i>		
<i>Herbaspirillum huttiense</i>		
<i>Herbaspirillum lusitanum</i>		
<i>Herbaspirillum putei</i>		
<i>Herbaspirillum rubrisubalbicans</i>		
<i>Herbaspirillum seropedicae</i>		
<i>Hermiimonas aquatilis</i>		
<i>Hermiimonas fonticola</i>		
<i>Hespellia porcina</i>		
<i>Hespellia stercorisuis</i>		
<i>Holdemania filiformis</i>		
<i>Hydrocarboniphaga effusa</i>		
<i>Hydrogenophaga flava</i>		
<i>Hymenobacter aerophilus</i>		
<i>Hyphomonas johnsonii</i>		
<i>Ideonella dechloratans</i>		
<i>Incertae sedis</i>		
<i>Intrasporangium calvum</i>		
<i>Isobaculum melis</i>		
<i>Janibacter anophelis</i>		
<i>Janthinobacterium agaricidamnosum</i>		
<i>Jeotgalicoccus pinnipedialis</i>		
<i>Johnsonella ignava</i>		
<i>Johnsonella sp.</i>		
<i>Jonesia quinghaiensis</i>		
<i>Jonquetella anthropi</i>		
<i>Kineococcus radiotolerans</i>		
<i>Kingella denitrificans</i>		
<i>Kingella kingae</i>		
<i>Kingella oralis</i>		
<i>Kingella sp.</i>		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
<i>Klebsiella singaporensis</i>		
<i>Kluyvera intermedia</i>		
<i>Knoellia sinensis</i>		
<i>Kocuria aegyptia</i>		
<i>Kocuria carniphila</i>		

<i>Kocuria himachalensis</i>		
<i>Kocuria kristinae</i>		
<i>Kocuria marina</i>		
<i>Kocuria palustris</i>		
<i>Kocuria polaris</i>		
<i>Kocuria rosea</i>		
<i>Kocuria sp.</i>		
<i>Kocuria varians</i>		
<i>Kurthia gibsonii</i>		
<i>Kurthia sibirica</i>		
<i>Kytococcus sedentarius</i>		
<i>Lachnobacterium</i>		
<i>Lachnobacterium bovis</i>		
<i>Lachnospira pectinoschiza</i>		
<i>Lachnospiraceae genom sp.</i>		
<i>Lachnospiraceae sp.</i>		
<i>Lachnospiraceae bacteriumc</i>		
<i>Lactobacillus acidipiscis</i>		
<i>Lactobacillus acidophilus</i>		
<i>Lactobacillus amylolyticus</i>		
<i>Lactobacillus amylovorus</i>		
<i>Lactobacillus aviarius</i>		
<i>Lactobacillus brevis</i>		
<i>Lactobacillus casei</i>		
<i>Lactobacillus catenaforme</i>		
<i>Lactobacillus catenaformis</i>		
<i>Lactobacillus cateneforme</i>		
<i>Lactobacillus coleohominis</i>		
<i>Lactobacillus concavus</i>		
<i>Lactobacillus crispatus</i>		
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>		
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>		
<i>Lactobacillus fermentum</i>		
<i>Lactobacillus frumenti</i>		
<i>Lactobacillus gasseri</i>		
<i>Lactobacillus helveticus</i>		
<i>Lactobacillus homohiochii</i>		
<i>Lactobacillus iners</i>		
<i>Lactobacillus intestinalis</i>		
<i>Lactobacillus jensenii</i>		
<i>Lactobacillus johnsonii</i>		
<i>Lactobacillus kalixensis</i>		
<i>Lactobacillus kimchii</i>		
<i>Lactobacillus kitasatonis</i>		
<i>Lactobacillus lactis</i>		
<i>Lactobacillus mucosae</i>		

<i>Lactobacillus oris</i>		
<i>Lactobacillus panis</i>		
<i>Lactobacillus paracasei</i>		
<i>Lactobacillus plantarum</i>		
<i>Lactobacillus pontis</i>		
<i>Lactobacillus reuteri</i>		
<i>Lactobacillus rhamnosun</i>		
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>		
<i>Lactobacillus sakei</i>		
<i>Lactobacillus salivarius</i>		
<i>Lactobacillus sp.</i>		
<i>Lactobacillus vaginalis</i>		
<i>Lactobacillus versmoldensis</i>		
<i>Lactococcus garvieae</i>		
<i>Lactococcus lactis</i>		
<i>Lactococcus raffinolactis</i>		
<i>Lautropia mirabilis</i>		
<i>Lautropia sp.</i>		
<i>Legionella busanensis</i>		
<i>Legionella-like amoebal</i>		
<i>Leminorella grimontii</i>		
<i>Lentzea albidocapillata</i>		
<i>Lentzea flaviverrucosa</i>		
<i>Leptothrix discophora</i>		
<i>Leptothrix sp.</i>		
<i>Leptotrichia buccalis</i>		
<i>Leptotrichia goodfellowii</i>		
<i>Leptotrichia hofstadii</i>		
<i>Leptotrichia hongkongensis</i>		
<i>Leptotrichia shahii</i>		
<i>Leptotrichia sp.</i>		
<i>Leptotrichia trevisanii</i>		
<i>Leptotrichia wadei</i>		
<i>Limnobacter thiooxidans</i>		
<i>Listeria monocytogenes</i>		
<i>Lochheadia duodecas</i>		
<i>Lonepinella koalarum</i>		
<i>Luteococcus peritonei</i>		
<i>Macrococcus caseolyticus</i>		
<i>Mannheimia granulomatis</i>		
<i>Mannheimia haemolytica</i>		
<i>Mannheimia ruminalis</i>		
<i>Mannheimia varigena</i>		
<i>Marinibacillus campisalis</i>		
<i>Marinilactibacillus psychrotolerans</i>		
<i>Marinobacter santoriniensis</i>		

<i>Marinobacterium georgiense</i>		
<i>Marinococcus halophilus</i>		
<i>Marinospirillum alkaliphilum</i>		
<i>Marinospirillum insulare</i>		
<i>Marinospirillum minutulum</i>		
<i>Massilia brevitalea</i>		
<i>Megamonas hypermegale</i>		
<i>Megasphaera cerevisiae</i>		
<i>Megasphaera elsdenii</i>		
<i>Megasphaera micronuciformis</i>		
<i>Megasphaera paucivorans</i>		
<i>Megasphaera sp.</i>		
<i>Megasphaera sueciensis</i>		
<i>Megasphaera(Anaerosphaera) micronuciformis</i>		
<i>Mesorhizobium loti</i>		
<i>Methanobrevibacter oralis</i>		
<i>Methylobacterium dichloromethanicum</i>		
<i>Methylobacterium fujisawaense</i>		
<i>Methylobacterium hispanicum</i>		
<i>Methylobacterium mesophilicum</i>		
<i>Methylobacterium organophilum</i>		
<i>Methylobacterium radiotolerans</i>		
<i>Methylobacterium sp.</i>		
<i>Microbacterium hominis</i>		
<i>Microbacterium hydrocarbonoxydans</i>		
<i>Microbacterium sp.</i>		
<i>Micrococcus luteus</i>		
<i>Micrococcus lylae</i>		
<i>Micrococcus mucilaginosus</i>		
<i>Micromonas micros</i>		
<i>Micropruina glycogenica</i>		
<i>Microvirga subterranea</i>		
<i>Mitsuaria chitosanitabida</i>		
<i>Mitsuokella jalaludinii</i>		
<i>Mitsuokella multacida</i>		
<i>Mitsuokella sp.</i>		
<i>Mobiluncus mulieris</i>		
<i>Mogibacterium neglectum</i>		
<i>Mogibacterium pumilum</i>		
<i>Mogibacterium timidum</i>		
<i>Mogibacterium vescum</i>		
<i>Moorella thermoacetica</i>		
<i>Moraxella canis</i>		
<i>Moraxella catarrhalis</i>		
<i>Moraxella oblonga</i>		

<i>Moraxella osloensis</i>		
<i>Moraxella sp.</i>		
<i>Morganella morganii</i>		
<i>Mycobacterium leprae</i>		
<i>Mycobacterium neoaurum</i>		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		
<i>Mycoplasma alkalescens</i>		
<i>Mycoplasma arthritidis</i>		
<i>Mycoplasma auris</i>		
<i>Mycoplasma buccale</i>		
<i>Mycoplasma canadense</i>		
<i>Mycoplasma cloacale</i>		
<i>Mycoplasma equirhinis</i>		
<i>Mycoplasma falconis</i>		
<i>Mycoplasma faucium</i>		
<i>Mycoplasma feliminutum</i>		
<i>Mycoplasma fermentans</i>		
<i>Mycoplasma gateae</i>		
<i>Mycoplasma genitalium</i>		
<i>Mycoplasma hominis</i>		
<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>		
<i>Mycoplasma indiense</i>		
<i>Mycoplasma lipophilum</i>		
<i>Mycoplasma orale</i>		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
<i>Mycoplasma salivarium</i>		
<i>Mycoplasma subdolum</i>		
<i>Neisseria meningitidis</i>		
<i>Neisseria animalis</i>		
<i>Neisseria bacilliformis</i>		
<i>Neisseria canis</i>		
<i>Neisseria cinerea</i>		
<i>Neisseria denitrificans</i>		
<i>Neisseria dentiae</i>		
<i>Neisseria elongata</i>		
<i>Neisseria flava</i>		
<i>Neisseria flavescens</i>		
<i>Neisseria genomosp.</i>		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		
<i>Neisseria lactamica</i>		
<i>Neisseria meningitidis</i>		
<i>Neisseria mucosa</i>		
<i>Neisseria perflava</i>		
<i>Neisseria pharyngis</i>		
<i>Neisseria polysaccharea</i>		
<i>Neisseria sicca</i>		

<i>Neisseria sicca oral</i>		
<i>Neisseria sp.</i>		
<i>Neisseria subflava</i>		
<i>Neisseria weaveri</i>		
<i>Nesterenkonia aethiopica</i>		
<i>Nesterenkonia halobia</i>		
<i>Nesterenkonia lacusekhoensis</i>		
<i>Nesterenkonia lutea</i>		
<i>Nevskia soli</i>		
<i>Niastella koreensis</i>		
<i>Nicoletella semolina</i>		
<i>Niesseria flava</i>		
<i>Nitrincola lacisaponensis</i>		
<i>Nitrosomonas oligotropha</i>		
<i>Nostoc sp.</i>		
<i>Nostocoida limicola</i>		
<i>Novosphingobium aromaticivorans</i>		
<i>Novosphingobium pentaromativorans</i>		
<i>Novosphingobium subterraneum</i>		
<i>Oceanobacillus iheyensis</i>		
<i>Oceanobacillus oncorhynchi</i>		
<i>Ochrobactrum anthropi</i>		
<i>Odoribacter denticanis</i>		
<i>Olavius crassitunicatus</i>		
<i>Oleispira antarctica</i>		
<i>Olsenella profusa</i>		
<i>Olsenella sp.</i>		
<i>Olsenella uli</i>		
<i>Olsenella genomsp.</i>		
<i>Oribacterium sinus</i>		
<i>Oribacterium sp.</i>		
<i>Oribaculum catoniae</i>		
<i>Ornithinimicrobium humiphilum</i>		
<i>Owenweeksia hongkongensis</i>		
<i>Paenibacillus agarexedens</i>		
<i>Paenibacillus alginolyticus</i>		
<i>Paenibacillus azoreducens</i>		
<i>Paenibacillus campinasensis</i>		
<i>Paenibacillus cookii</i>		
<i>Paenibacillus glycanilyticus</i>		
<i>Paenibacillus illinoisensis</i>		
<i>Paenibacillus larvae</i>		
<i>Paenibacillus lentimorbus</i>		
<i>Paenibacillus mendelii</i>		
<i>Paenibacillus rhizosphaerae</i>		
<i>Paenibacillus sp.</i>		

<i>Paenibacillus thiaminolyticus</i>		
<i>Paludibacter propionigenes</i>		
<i>Paludibacter sp.</i>		
<i>Pantoea sp.</i>		
<i>Papillibacter cinnamivorans</i>		
<i>Paracoccus koreensis</i>		
<i>Paracoccus yeei</i>		
<i>Paracoccus zeaxanthinifaciens</i>		
<i>Parascardovia denticolens</i>		
<i>Parasporobacterium paucivorans</i>		
<i>Parvimonas micra</i>		
<i>Parvimonas micros</i>		
<i>Parvimonas sp.</i>		
<i>Pasteurella aerogenes</i>		
<i>Pasteurella langaaensis</i>		
<i>Pasteurella mairii</i>		
<i>Pasteurella multocida</i>		
<i>Pasteurella pneumotropica</i>		
<i>Paucimonas lemoignei</i>		
<i>Pectinatus haikarae</i>		
<i>Pectinatus portalensis</i>		
<i>Pectobacterium carotovorum</i>		
<i>Pediococcus dextrinicus</i>		
<i>Pedobacter roseus</i>		
<i>Pelospora glutarica</i>		
<i>Pelotomaculum thermopropionicum</i>		
<i>Peptococcus indolicus</i>		
<i>Peptococcus niger</i>		
<i>Peptococcus sp.</i>		
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>		
<i>Peptoniphilus indolicus</i>		
<i>Peptoniphilus ivorii</i>		
<i>Peptoniphilus lacrimalis</i>		
<i>Peptoniphilus sp.</i>		
<i>Peptostreptococcaceae sp.</i>		
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>		
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>		
<i>Peptostreptococcus hydrogenalis</i>		
<i>Peptostreptococcus indolicus</i>		
<i>Peptostreptococcus lactolyticus</i>		
<i>Peptostreptococcus magnus</i>		
<i>Peptostreptococcus micros</i>		
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>		
<i>Peptostreptococcus productus</i>		
<i>Peptostreptococcus sp.</i>		
<i>Peptostreptococcus stomatis</i>		

<i>Phascolarctobacterium faecium</i>		
<i>Phaseolus vulgaris</i>		
<i>Phocoenobacter uteri</i>		
<i>Photobacterium ganghwense</i>		
<i>Photobacterium leiognathi</i>		
<i>Photobacterium phosphoreum</i>		
<i>Pilibacter termitis</i>		
<i>Planomicrobium psychrophilum</i>		
<i>Planomonospora sphaerica</i>		
<i>Plantibacter flavus</i>		
<i>Pontibacter actiniarum</i>		
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>		
<i>Porphyromonas catoniae</i>		
<i>Porphyromonas circumdentaria</i>		
<i>Porphyromonas endodontalis</i>		
<i>Porphyromonas gengivalis</i>		
<i>Porphyromonas gulae</i>		
<i>Porphyromonas macacae</i>		
<i>Porphyromonas sp.</i>		
<i>Porphyromonas uenonis</i>		
<i>Porphyromonas endodontalis</i>		
<i>Prevotella albensis</i>		
<i>Prevotella baroniae</i>		
<i>Prevotella bergensis</i>		
<i>Prevotella bivia</i>		
<i>Prevotella bryantii</i>		
<i>Prevotella buccae</i>		
<i>Prevotella buccalis</i>		
<i>Prevotella dentalis</i>		
<i>Prevotella denticola</i>		
<i>Prevotella disiens</i>		
<i>Prevotella enoeca</i>		
<i>Prevotella genomosp</i>		
<i>Prevotella heparinolytica</i>		
<i>Prevotella histicola</i>		
<i>Prevotella intermedia</i>		
<i>Prevotella loescheii</i>		
<i>Prevotella maculosa</i>		
<i>Prevotella marshii</i>		
<i>Prevotella melaninogenica</i>		
<i>Prevotella micans</i>		
<i>Prevotella multiformis</i>		
<i>Prevotella multisaccharivorax</i>		
<i>Prevotella nigrescens</i>		
<i>Prevotella oralis</i>		
<i>Prevotella oris</i>		

<i>Prevotella oulora</i>		
<i>Prevotella oulorum</i>		
<i>Prevotella pallens</i>		
<i>Prevotella pleuritidis</i>		
<i>Prevotella pollens</i>		
<i>Prevotella saccharolytica</i>		
<i>Prevotella salivae</i>		
<i>Prevotella shahii</i>		
<i>Prevotella sp.</i>		
<i>Prevotella tanneriae</i>		
<i>Prevotella veroralis</i>		
<i>Prevotella zoogloiformans</i>		
<i>Prevotella sp.</i>		
<i>Promicromonospora vindobonensis</i>		
<i>Propionibacterium acidifaciens</i>		
<i>Propionibacterium acnes</i>		
<i>Propionibacterium australiense</i>		
<i>Propionibacterium avidum</i>		
<i>Propionibacterium granulosum</i>		
<i>Propionibacterium propionicum</i>		
<i>Propionibacterium sp.</i>		
<i>Propioniferax innocua</i>		
<i>Propionispira arboris</i>		
<i>Propionispora hippei</i>		
<i>Propionispora vibrioides</i>		
<i>Propionivibrio pelophilus</i>		
<i>Proteus mirabilis</i>		
<i>Proteus vulgaris</i>		
<i>Pseudanabaena sp.</i>		
<i>Pseudobutyrvibrio ruminis</i>		
<i>Pseudochrobactrum asaccharolyticum</i>		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
<i>Pseudomonas chlororaphis</i>		
<i>Pseudomonas costantinii</i>		
<i>Pseudomonas extremorientalis</i>		
<i>Pseudomonas fluorescens</i>		
<i>Pseudomonas fragi</i>		
<i>Pseudomonas geniculata</i>		
<i>Pseudomonas hibiscicola</i>		
<i>Pseudomonas mephitica</i>		
<i>Pseudomonas meridiana</i>		
<i>Pseudomonas monteilii</i>		
<i>Pseudomonas mosselii</i>		
<i>Pseudomonas otitidis</i>		
<i>Pseudomonas pseudoalcaligenes</i>		
<i>Pseudomonas putida</i>		

<i>Pseudomonas sp.</i>		
<i>Pseudomonas stutzeri</i>		
<i>Pseudomonas tolaasii</i>		
<i>Pseudonocardia dioxanivorans</i>		
<i>Pseudoramibacter alactolyticus</i>		
<i>Pseudoxanthomonas daejeonensis</i>		
<i>Pseudoxanthomonas johnstonii</i>		
<i>Pseudoxanthomonas kaohsiungensis</i>		
<i>Pseudoxanthomonas mexicana</i>		
<i>Pseudoxanthomonas suwonensis</i>		
<i>Psychrobacter celer</i>		
<i>Psychrobacter cryohalolentis</i>		
<i>Pyramidobacter piscolens</i>		
<i>Quadrisphaera granulorum</i>		
<i>Ralstonia insidiosa</i>		
<i>Ralstonia pickettii</i>		
<i>Ralstonia solanacearum</i>		
<i>Ralstonia sp.</i>		
<i>Raoultella planticola</i>		
<i>Raoultella terrigena</i>		
<i>Rarobacter incanus</i>		
<i>Renibacterium salmoninarum</i>		
<i>Rhizobium daejeonense</i>		
<i>Rhizobium giardinii</i>		
<i>Rhizobium huautlense</i>		
<i>Rhizobium leguminosarum</i>		
<i>Rhizobium loti</i>		
<i>Rhizobium sullae</i>		
<i>Rhodobacter blasticus</i>		
<i>Rhodococcus erythropolis</i>		
<i>Rhodococcus gordoniae</i>		
<i>Rhodocyclus sp.</i>		
<i>Rhodoferax ferrireducens</i>		
<i>Riemerella anatipestifer</i>		
<i>Riemerella columbina</i>		
<i>Roseburia intestinalis</i>		
<i>Rothia aeria</i>		
<i>Rothia amarae</i>		
<i>Rothia dentocariosa</i>		
<i>Rothia mucilaginoso</i>		
<i>Rothia nasimurium</i>		
<i>Rothia sp.</i>		
<i>Rubroacter xylanophilus</i>		
<i>Ruminococcus bromii</i>		
<i>Ruminococcus lactaris</i>		
<i>Ruminococcus obeum</i>		

<i>Saccharococcus thermophilus</i>		
<i>Saccharomyces sp.</i>		
<i>Salana multivorans</i>		
<i>Salinibacillus kushneri</i>		
<i>Salinibacterium amurskyense</i>		
<i>Salinivibrio costicola</i>		
<i>Salmonella enterica</i>		
<i>Scardovia genomosp.</i>		
<i>Scardovia genosp.</i>		
<i>Scardovia inopinata</i>		
<i>Scardovia sp.</i>		
<i>Scardovia wiggisiae</i>		
<i>Schlegelella thermodepolymerans</i>		
<i>Schlegelella sp.</i>		
<i>Schwartzia succinivorans</i>		
<i>Sebaldella termitidis</i>		
<i>Sejongia jeonii</i>		
<i>Selenomoas noxia</i>		
<i>Selenomonas artemidis</i>		
<i>Selenomonas diana</i>		
<i>Selenomonas flueggei</i>		
<i>Selenomonas infelix</i>		
<i>Selenomonas lactificifix</i>		
<i>Selenomonas noxia</i>		
<i>Selenomonas ruminantium</i>		
<i>Selenomonas sp.</i>		
<i>Selenomonas sputigena</i>		
<i>Serinicoccus marinus</i>		
<i>Serratia ficaria</i>		
<i>Serratia liquefaciens</i>		
<i>Serratia marcescens</i>		
<i>Serratia rubidaea</i>		
<i>Serratia ureilytica</i>		
<i>Shewanella algae</i>		
<i>Shewanella aquimarina</i>		
<i>Shewanella baltica</i>		
<i>Shewanella decolorationis</i>		
<i>Shewanella japonica</i>		
<i>Shewanella loihica</i>		
<i>Shewanella sp</i>		
<i>Shigella flexneri</i>		
<i>Shuttleworthia satelles</i>		
<i>Simonsiella crassa</i>		
<i>Simonsiella muelleri</i>		
<i>Simonsiella steedae</i>		
<i>Simplicispira metamorpha</i>		

<i>Simplicispira psychrophila</i>		
<i>Sinorhizobium americanum</i>		
<i>Slackia exigua</i>		
<i>Slackia heliotrinreducens</i>		
<i>Sneathia amnionii</i>		
<i>Sneathia sanguinegens</i>		
<i>Solobacterium moorei</i>		
<i>Sphingobacterium spiritivorum</i>		
<i>Sphingobacterium thalpophilum</i>		
<i>Sphingobium amiense</i>		
<i>Sphingobium yanoikuyae</i>		
<i>Sphingomonas aurantiaca</i>		
<i>Sphingomonas echinoides</i>		
<i>Sphingomonas sp.</i>		
<i>Sphingomonas wittichii</i>		
<i>Sphingomonas yabuuchiae</i>		
<i>Sphingomonas yunnanensis</i>		
<i>Spirochaeta smaragdinae</i>		
<i>Spirochaeta sp.</i>		
<i>Spirochaeta stenostrepta</i>		
<i>Spirochaeta zuelzeriae</i>		
<i>Sporacetigenium mesophilum</i>		
<i>Sporanaerobacter acetigenes</i>		
<i>Sporobacter termitidis</i>		
<i>Sporobacterium olearium</i>		
<i>Sporomusa aerivorans</i>		
<i>Sporomusa ovata</i>		
<i>Sporomusa rhizae</i>		
<i>Sporomusa sphaeroides</i>		
<i>Sporosarcina aquimarina</i>		
<i>Sporosarcina globispora</i>		
<i>Sreptococcus mitis</i>		
<i>Sreptococcus sanguinis</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i>		
<i>Staphylococcus auricularis</i>		
<i>Staphylococcus capitis</i>		
<i>Staphylococcus caprae</i>		
<i>Staphylococcus carnosus</i>		
<i>Staphylococcus cohnii</i>		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
<i>Staphylococcus equorum</i>		
<i>Staphylococcus hominis</i>		
<i>Staphylococcus lentus</i>		
<i>Staphylococcus pasteurii</i>		
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		
<i>Staphylococcus sciuri</i>		

<i>Staphylococcus warneri</i>		
<i>Staphylococcus sp</i>		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
<i>Streptococcus australis</i>		
<i>Streptococcus gordonii</i>		
<i>Streptococcus infantis</i>		
<i>Streptococcus mitis</i>		
<i>Streptococcus parasanguinis</i>		
<i>Streptococcus salivarius</i>		
<i>Streptococcus sanguinis</i>		
<i>Streptococcus sp.</i>		
<i>Streptococcus vestibularis</i>		
<i>Stomatobaculum longum</i>		
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>		
<i>Streptococcus sobrinus</i>		
<i>Streptobacillus moniliformis</i>		
<i>Streptococcus agalactiae</i>		
<i>Streptococcus alactolyticus</i>		
<i>Streptococcus anginosus</i>		
<i>Streptococcus anginosus</i>		
<i>Streptococcus aureus</i>		
<i>Streptococcus australis</i>		
<i>Streptococcus bovis</i>		
<i>Streptococcus canis</i>		
<i>Streptococcus castoreus</i>		
<i>Streptococcus constellatus</i>		
<i>Streptococcus cristatus</i>		
<i>Streptococcus didelphis</i>		
<i>Streptococcus downei</i>		
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>		
<i>Streptococcus equi</i>		
<i>Streptococcus ferus</i>		
<i>Streptococcus gallolyticus</i>		
<i>Streptococcus genomosp.</i>		
<i>Streptococcus gordonii</i>		
<i>Streptococcus hyointestinalis</i>		
<i>Streptococcus infantarius</i>		
<i>Streptococcus infantis</i>		
<i>Streptococcus iniae</i>		
<i>Streptococcus intermedius</i>		
<i>Streptococcus intestinalis</i>		
<i>Streptococcus marimammalium</i>		
<i>Streptococcus milleri</i>		
<i>Streptococcus minor</i>		
<i>Streptococcus mitis</i>		
<i>Streptococcus mutans</i>		

<i>Streptococcus oligofermentans</i>		
<i>Streptococcus oligofermentans</i>		
<i>Streptococcus oralis</i>		
<i>Streptococcus ovis</i>		
<i>Streptococcus parasanguinis</i>		
<i>Streptococcus peroris</i>		
<i>Streptococcus phocae</i>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
<i>Streptococcus porcinus</i>		
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>		
<i>Streptococcus pyogenes</i>		
<i>Streptococcus rattii</i>		
<i>Streptococcus salivarius</i>		
<i>Streptococcus sanguinis</i>		
<i>Streptococcus sanguis</i>		
<i>Streptococcus sinensis</i>		
<i>Streptococcus sobrinus</i>		
<i>Streptococcus suis</i>		
<i>Streptococcus thermophilus</i>		
<i>Streptococcus thoraltensis</i>		
<i>Streptococcus uberis</i>		
<i>Streptococcus vestibularis</i>		
<i>Streptococcus intermedius</i>		
<i>Streptomyces aureus/griseorubiginosus</i>		
<i>Streptomyces libani</i>		
<i>Streptomyces thermospinosiporus</i>		
<i>Streptomyces thermoviolaceus</i>		
<i>Succiniclasticum ruminis</i>		
<i>Sulfurivirga caldicularium</i>		
<i>Suttonella indologenes</i>		
<i>Swine manure</i>		
<i>Synergistes genom sp.</i>		
<i>Synergistes sp.</i>		
<i>Syntrophococcus sucromutans</i>		
<i>Syntrophomonas erecta</i>		
<i>Syntrophomonas sapovorans</i>		
<i>Syntrophomonas wolfei</i>		
<i>Syntrophus aciditrophicus</i>		
<i>Tannerella forsythensis</i>		
<i>Tannerella forsythia</i>		
<i>Tannerella sp.</i>		
<i>Tepidimicrobium ferriphilum</i>		
<i>Tepidimonas aquatica</i>		
<i>Terracoccus luteus</i>		
<i>Terrahaemophilus aromaticivorans</i>		
<i>Tessaracoccus bendigoensis</i>		

<i>Tetragenococcus halophilus</i>		
<i>Tetragenococcus koreensis</i>		
<i>Tetragenococcus solitarius</i>		
<i>Tetrasphaera elongata</i>		
<i>Tetrathiobacter kashmirensis</i>		
<i>Thermanaerovibrio velox</i>		
<i>Thermincola carboxydiphila</i>		
<i>Thermoanaerobacter italicus</i>		
<i>Thermoanaerobacter pseudethanolicus</i>		
<i>Thermoanaerobacterium aotearoense</i>		
<i>Thermocrispum agreste</i>		
<i>Thermolithobacter sp</i>		
<i>Thermosyntropha lipolytica</i>		
<i>Thermovirga lienii</i>		
<i>Thermus aquaticus</i>		
<i>Thermus scotoductus</i>		
<i>Thermus thermophilus</i>		
<i>Thiobacter subterraneus</i>		
<i>Thioflavicoccus mobilis</i>		
<i>Tindallia californiensis</i>		
<i>Tissierella praeacuta</i>		
<i>TM7[G-1] sp.</i>		
<i>Treponema amylovorum</i>		
<i>Treponema berlinense</i>		
<i>Treponema brennaboreense</i>		
<i>Treponema bryantii</i>		
<i>Treponema denticola</i>		
<i>Treponema forsythensis</i>		
<i>Treponema forsythia</i>		
<i>Treponema lecithinolyticum</i>		
<i>Treponema maltophilum</i>		
<i>Treponema medium</i>		
<i>Treponema pallidum</i>		
<i>Treponema parvum</i>		
<i>Treponema pectinovorum</i>		
<i>Treponema phagedenis</i>		
<i>Treponema porcinum</i>		
<i>Treponema putidum</i>		
<i>Treponema socranskii</i>		
<i>Treponema sp.</i>		
<i>Treponema vicentii</i>		
<i>Treponema forsythia</i>		
<i>Trichococcus flocculiformis</i>		
<i>Turicella otitidis</i>		
<i>Turicibacter sanguinis</i>		

<i>Uruburuella suis</i>		
<i>Vagococcus carniphilus</i>		
<i>Vagococcus fessus</i>		
<i>Vagococcus fluvialis</i>		
<i>Vagococcus lutrae</i>		
<i>Variovorax dokdonensis</i>		
<i>Variovorax paradoxus</i>		
<i>Veillonella atypica</i>		
<i>Veillonella caviae</i>		
<i>Veillonella criceti</i>		
<i>Veillonella dispar</i>		
<i>Veillonella montpellierensis</i>		
<i>Veillonella parvula</i>		
<i>Veillonella ratti</i>		
<i>Veillonella sp.</i>		
<i>Veillonella parvula</i>		
<i>Vibrio haliotocoli</i>		
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>		
<i>Viridibacillus arenosi</i>		
<i>Viridibacillus arvi</i>		
<i>Vitreoscilla stercoraria</i>		
<i>Vogesella indigofera</i>		
<i>Volucrobacter</i>		
<i>Weeksella virosa</i>		
<i>Weissella cibaria</i>		
<i>Weissella minor</i>		
<i>Weissella soli</i>		
<i>Weissella thailandensis</i>		
<i>Wolinella succinogenes</i>		
<i>Xanthomonas sp.</i>		
<i>Xenophilus azovorans</i>		
<i>Yaniella flava</i>		
<i>Yaniella halotolerans</i>		
<i>Yersinia pestis</i>		
<i>Zymbacter palmae</i>		
<i>Zymophilus paucivorans</i>		
<i>β-Proteobacterium sp.</i>		



Tabela V - Listagem das estirpes orais (166)

<b>Estirpes orais</b>
<i>Acidaminococcus sp. Oral</i>
<i>Actinomyces sp. oral</i>
<i>Aggregatibacter segnis oral</i>
<i>Aggregatibacter sp. Oral</i>
<i>Bacteroides sp. oral</i>
<i>Bacteroidetes sp. oral</i>
<i>Bergeyella sp. oral taxon 322</i>
<i>Bergeyella sp. oral taxon 422</i>
<i>Bergeyella sp. oral</i>
<i>Campylobacter showae oral</i>
<i>Campylobacter sp. oral taxon 44</i>
<i>Capnocytophaga granulosa oral</i>
<i>Capnocytophaga sp. oral taxon 326</i>
<i>Capnocytophaga sp. oral taxon 332</i>
<i>Capnocytophaga sp. oral</i>
<i>Catonella sp. oral taxon 451</i>
<i>Catonella sp. oral</i>
<i>Clostridiales sp. Oral</i>
<i>Clostridiales[F-2][G-1] sp. oral taxon 75</i>
<i>Clostridiales[F-2][G-2] sp. oral taxon 85</i>
<i>Corynebacterium sp. oral</i>
<i>Desulfobulbus sp. oral taxon 41</i>
<i>Desulfobulbus oral clone</i>
<i>Dialister sp. oral</i>
<i>Eikenella corrodens oral</i>
<i>Enterbacteraceae sp. oral</i>
<i>Erysipelothrix tonsillarum oral</i>
<i>Escherichia coli oral</i>
<i>Eubacterium sp. oral</i>
<i>Filofactor alocis Oral</i>
<i>Firmicutes sp. Oral</i>
<i>Fusobacterium oral</i>
<i>Fusobacterium periodontium oral</i>
<i>Fusobacterium sp. oral taxon 23</i>
<i>Fusobacterium sp. oral taxon 37</i>
<i>Fusobacterium sp. oral</i>
<i>Gemella morbillorum oral</i>
<i>Gemella sp. oral</i>
<i>Granulicatella sp. oral</i>
<i>Haemophilus sp. oral</i>
<i>Haemophilus sp. oral taxon 35</i>
<i>Johnsonella sp. oral taxon 166</i>
<i>Johnsonella sp. Oral</i>
<i>Kingella sp. oral taxon 459</i>

<i>Kingella sp. oral</i>
<i>Lachnospiraceae oral clone</i>
<i>Lachnospiraceae sp. Oral</i>
<i>Lachnospiraceae[G-1] sp. oral taxon 17</i>
<i>Lachnospiraceae[G-1] sp. oral taxon 82</i>
<i>Lachnospiraceae[G-2] sp. oral taxon 1</i>
<i>Lachnospiraceae[G-3] sp. oral taxon 96</i>
<i>Lachnospiraceae[G-4] sp. oral taxon 419</i>
<i>Lachnospiraceae[G-4] sp. oral taxon 97</i>
<i>Lachnospiraceae[G-5] sp. oral taxon 455</i>
<i>Lachnospiraceae[G-7] sp. oral taxon 163</i>
<i>Lachnospiraceae[G-8] sp. oral taxon 5</i>
<i>Lactobacillus buccalis oral</i>
<i>Lactobacillus goodfellowii oral</i>
<i>Lactobacillus holfstadii oral</i>
<i>Lactobacillus wadei oral</i>
<i>Lactobacillus oral clone</i>
<i>Leptotrichia sp. oral taxon 212</i>
<i>Leptotrichia sp. oral taxon 215</i>
<i>Leptotrichia sp. oral taxon 218</i>
<i>Leptotrichia sp. oral taxon 219</i>
<i>Leptotrichia sp. oral taxon 221</i>
<i>Leptotrichia sp. oral taxon 223</i>
<i>Leptotrichia sp. oral taxon 225</i>
<i>Leptotrichia sp. oral taxon 392</i>
<i>Leptotrichia sp. oral taxon 417</i>
<i>Leptotrichia sp. oral taxon 498</i>
<i>Leptotrichia sp. oral</i>
<i>Megasphaera sp. oral taxon 123</i>
<i>Megasphaera sp. oral</i>
<i>Microbacterium sp. oral</i>
<i>Mitsuokella sp. oral taxon 521</i>
<i>Mogibacterium sp. oral</i>
<i>Neisseria elongata oral</i>
<i>Neisseria sp. oral taxon 14</i>
<i>Neisseria sp. oral taxon 18</i>
<i>Neisseria sp. oral taxon 2</i>
<i>Neisseria subflava oral</i>
<i>Oribacterium sinus Oral</i>
<i>Oribacterium sp. oral taxon 12</i>
<i>Oribacterium sp. oral taxon 18</i>
<i>Oribacterium sp. Oral</i>
<i>Parvimonas sp. oral taxon 11</i>
<i>Parvimonas sp. oral</i>
<i>Peptococcus sp. oral taxon 167</i>
<i>Peptococcus sp. oral</i>

<i>Peptostreptococcaceae</i> [11][G-2] sp. oral taxon 91
<i>Peptostreptococcaceae</i> [11][G-4] sp. oral taxon 13
<i>Peptostreptococcaceae</i> [11][G-5] sp. oral taxon 493
<i>Peptostreptococcaceae</i> [11][G-7] sp. oral taxon 81
<i>Peptostreptococcus stomatis</i> oral
<i>Peptostreptococcus</i> sp. oral
<i>Porphyromonas catoniae</i> oral
<i>Porphyromonas gingivalis</i> oral
<i>Porphyromonas</i> sp. oral taxon 279
<i>Porphyromonas endodontalis</i> oral taxon
<i>Porphyromonas</i> sp. oral
<i>Prevotella intermedia</i> oral
<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 299
<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 3
<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 313
<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 317
<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 32
<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 34
<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 35
<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 36
<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 376
<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 38
<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 39
<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 443
<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 473
<i>Prevotella</i> sp. oral taxon 474
<i>Prevotella</i> sp. oral
<i>Selenomonas noxia</i> Oral
<i>Selenomonas</i> sp. oral taxon 126
<i>Selenomonas</i> sp. oral taxon 478
<i>Selenomonas</i> sp. oral
<i>Solobacterium</i> sp. oral
<i>SR1</i> [G-1] sp. oral taxon 345
<i>Streptococcus cristatus</i> oral
<i>Streptococcus mitis</i> oral
<i>Streptococcus noxia</i> oral
<i>Streptococcus pneumoniae</i> oral
<i>Streptococcus sanguinis</i> oral
<i>Streptococcus</i> sp. oral taxon 431
<i>Streptococcus</i> sp. oral taxon 56
<i>Streptococcus</i> sp. oral taxon 57
<i>Streptococcus</i> sp. oral taxon 58
<i>Streptococcus</i> sp. oral taxon 61
<i>Streptococcus</i> sp. oral taxon 64
<i>Streptococcus</i> sp. oral taxon 65
<i>Streptococcus</i> sp. oral taxon 66

<i>Streptococcus sp. oral taxon 7</i>
<i>Streptococcus sp. oral taxon 71</i>
<i>Streptococcus sp. oral taxon 73</i>
<i>Streptococcus sp. oral taxon 74</i>
<i>Streptococcus sp. oral</i>
<i>Synergistes sp. oral</i>
<i>Synergistetes[G-3] sp. oral taxon 363</i>
<i>Tannerella forsythia oral</i>
<i>Tannerella sp. oral taxon 286</i>
<i>Tannerella sp. oral Taxon 88</i>
<i>Tannerella sp. oral</i>
<i>TM7[G-1] sp. oral taxon 346</i>
<i>TM7[G-1] sp. oral taxon 348</i>
<i>TM7[G-1] sp. oral taxon 349</i>
<i>TM7[G-1] sp. oral taxon 352</i>
<i>TM7[G-2] sp. oral taxon 35</i>
<i>TM7[G-3] sp. oral taxon 351</i>
<i>TM7[G-5] sp. oral taxon 356</i>
<i>Treponema denticola oral</i>
<i>Treponema medium oral</i>
<i>Treponema sp. oral taxon 237</i>
<i>Treponema sp. oral taxon 257</i>
<i>Treponema sp. oral taxon 262</i>
<i>Treponema sp. oral</i>
<i>Veillonella dispar oral</i>
<i>Veillonella parvula oral</i>
<i>Veillonella sp. oral taxon 78</i>
<i>Veillonella sp. oral</i>
<i>Veillonellaceae[G-1] sp. oral taxon 15</i>
<i>Veillonellaceae[G-1] sp. oral taxon 155</i>

Tabela VI - MeSH ID das doenças listadas no OralM e no OralOma e respetiva designação. A coluna da esquerda apresenta as patologias presentes no OralM, na coluna do meio estão os MeSH ID comuns às duas bases de dados e na coluna da direita estão os MeSH ID das patologias presentes no OralOma

<b>Disease (MeSH ID) OralM (26)</b>	<b>Comum (6)</b>	<b>Disease (MeSH ID) OralOma (23)</b>
68003731 Dental Caries	68001943 Breast Neoplasms Tumors	68003924 Diabetes Mellitus, Type 2
68010518 Periodontitis	68003731 Dental Caries	68001943 Breast Neoplasms
68055113 Chronic Periodontitis	68005891 Gingivitis	68003922 Diabetes Mellitus, Type 1
68010485 Periapical Periodontitis	68009062 Mouth Neoplasms	68009062 Mouth Neoplasms
68050197 Atherosclerosis	68010520 Aggressive Periodontitis	68011230 Precancerous Conditions
68006258/68011878 Head and Neck Neoplasms/Radiotherapy	68055113 Chronic Periodontitis	68010300 Parkinson Disease
68010482 Periapical Abscess		68003731 Dental Caries
68009062 Mouth Neoplasms		68012859 Sjogren's Syndrome
68053717 Pneumonia, Ventilator-Associated		68005891 Gingivitis
68006209 Halitosis		68017676 Lichen Planus, Oral
68001943 Breast Neoplasms		68007972 Leukoplakia, Oral
68011014 Pneumonia		68010051 Ovarian Neoplasms
68002294 Carcinoma, Squamous Cell		68008175 Lung Neoplasms
68013281 Stomatitis, Aphthous		68011471 Prostatic Neoplasms
68015212 Inflammatory Bowel Diseases		68012878 Skin Neoplasms
68003788 Dental Pulp Diseases		68010190 Pancreatic Neoplasms
68010483 Periapical Diseases		68008113 Liver Neoplasms
68010214 Papillon-Lefevre Disease		68045743 Scleroderma, Diffuse
68009059 Mouth Diseases		68000544 Alzheimer Disease
68007570 Jaw Cysts		68057873 Peri-Implantitis
68003790 Dental Pulp Necrosis		68055113 Chronic Periodontitis
68059266 Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw		68010520 Aggressive Periodontitis
68011671 Pulpitis		68003924 Diabetes Mellitus, Type 2
68010520 Aggressive Periodontitis		
68016377 Organ Transplantation		
68005891 Gingivitis		