

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Molekulární biologie a biochemie organismů
Studijní obor: Speciální chemicko-biologické obory



Nikola Hloucalová

Působení antibiotik na střevní mikrobiom a vliv probiotik na jeho obnovu

**The effect of antibiotics on human gut microbiome and the influence of
probiotics on its restoration**

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Irena Lichá, CSc.

Praha, 2020

Poděkování

Chtěla bych poděkovat své vedoucí bakalářské práce RNDr. Ireně Liché za její ochotu, cenné rady, a zejména za čas, který mi při zpracování bakalářské práce věnovala.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne 25.5.2020

.....

Podpis

ABSTRAKT

Antibiotika se využívají k léčbě bakteriálních onemocnění. Negativně působí nejen na cílené patogeny, ale i na další mikroorganismy ve střevech, včetně těch zdraví prospěšných. Antibiotická léčba vyvolává změnu poměru v zastoupení střevních bakterií. Způsobuje snížení počtu přirozeně se vyskytujících bakterií, může být příčinou následného pomnožení oportunně patogenních bakterií a dochází k dysbióze. Zdravá střevní mikrobiota přispívá ke správné funkci imunity a celkového psychického i fyzického zdraví člověka, z toho důvodu je důležité po užívání antibiotik rovnováhu bakterií ve střevech obnovit např. pomocí probiotik. Tato práce shrnuje poznatky o narušení homeostáze střevní mikrobioty antibiotickou léčbou a o vlivu probiotik na její obnovu.

ABSTRACT

Antibiotics are used for treatment of bacterial infections. They negatively affect not only the pathogens, but also other microorganisms in the gut, including the beneficial bacteria. Antibiotic treatment changes the proportion of good versus bad bacteria in the gut, causes a decrease in the number of commensal bacteria and leads to the overgrowth of opportunistic pathogens. We should consume probiotics during and after the antibiotic treatment, otherwise it results in an unhealthy stool and moreover it affects the immune system which then leads to physical and mental illnesses. This thesis summarizes the influence of probiotics on human gut during dysbiosis caused mainly by antibiotics.

Klíčová slova: mikrobiota, střevní mikrobiom, probiotika, antibiotika, *Clostridium difficile*, dysbióza

Key words: microbiota, gut microbiome, probiotics, antibiotics, *Clostridium difficile*, dysbiosis

Obsah

ABSTRAKT	IV
ABSTRACT	IV
ÚVOD	1
1. STŘEVNÍ MIKROBIOM	2
I. Společné jádro	3
II. Nastolení diverzity	4
2. ANTIBIOTIKA	7
I. Inhibice syntézy buněčné stěny	7
II. Inhibice proteosyntézy	10
III. Inhibice syntézy nukleových kyselin	11
3. PŮSOBENÍ ANTIBIOTIK NA STŘEVNÍ MIKROBIOM	13
4. DŮSLEDKY DYSBIÓZY	15
I. Clostridium difficile	15
II. Alergie	16
III. Obezita	17
IV. Diabetes 1. typu	18
V. Inflammatory bowel disease (IBD)	18
5. PROBIOTIKA	19
I. Charakteristika probiotických bakterií	20
II. Význam	21
III. Překonání nepříznivých podmínek	21
ZÁVĚR	23
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	25

ÚVOD

Sliznice člověka jsou pokryty miliardami mikroorganismů. Lidský mikrobiom se liší v různých částech těla. Zcela jiné složení nalezneme na kůži a v orální nebo fekální mikrobiotě, a to i přesto, že prvotní osídlení u všech nastává mikroorganismy z vnějšího prostředí. Ve své práci se zaměřím pouze na mikrobiom ve střevech, a to převážně v tlustém střevě, které je v porovnání s ostatními orgány osídleno největším množstvím mikroorganismů. Střevní mikrobiom je úzce spojený s imunitním systémem a je spoluodpovědný za správné fungování metabolismu v lidském těle. Každý jedinec má vlastní unikátní složení střevní mikrobioty, tvořené z různě procentuálně zastoupených mikroorganismů. Hlavním faktorem pro zdraví nejsou vyskytující se druhy bakterií, ale vzniklá rovnováha mezi těmito druhy. Čím rozmanitější složení střevní mikrobioty, tím lépe. I ve zdravém mikrobiomu se v malém množství nacházejí patogenní a oportunně patogenní bakterie. Nezpůsobují žádné zdravotní potíže, pokud je jejich počet omezován komenzálními mikroorganismy, které jim konkurují z hlediska prostoru a živin.

Narušení rovnováhy ve střevním mikrobiomu může nastat různými příčinami, z velké části je na vině antibiotická léčba při bakteriálním onemocnění. Antibiotika často působí i na bakterie sídlící ve střevech a způsobují tak jejich pokles. Snížení kompetice ve střevní mikrobiotě usnadňuje pomnožení oportunně patogenních bakterií. Nejčastěji je léčba antibiotiky spojována s pomnožením bakterie *Clostridium difficile*, jež způsobuje komplikace projevující se jako závažná průjemová onemocnění. Jako prevenci pro ochranu před jejich vznikem lze využívat probiotika. Ta usměrňují mikrobiální složení ve střevním mikrobiomu a podporují růst zdravých prospěšných bakterií. Užívání probiotik by mělo sloužit k vytvoření lepších podmínek pro tyto bakterie, vzniku větší diverzity a k celkovému zlepšení imunitních funkcí.

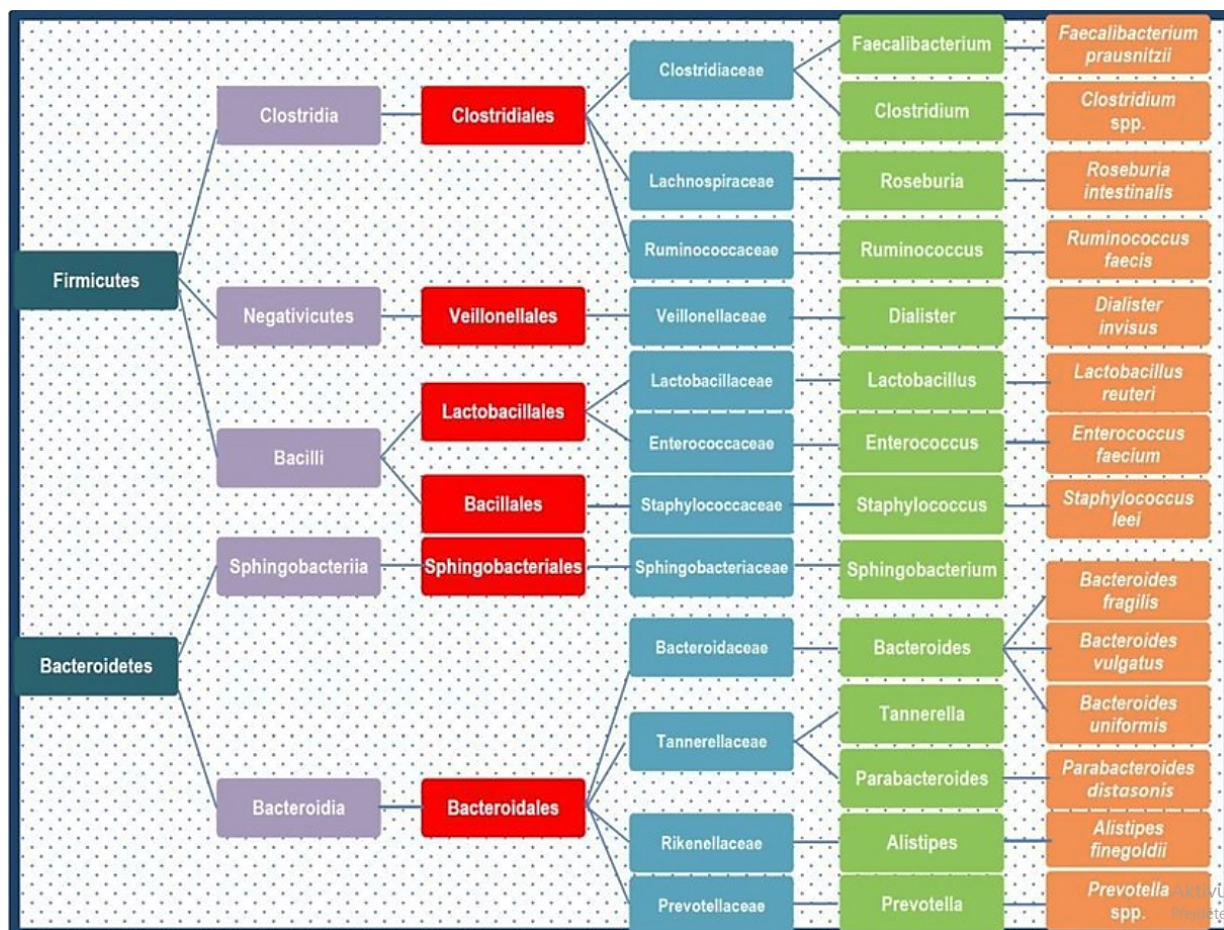
V této bakalářské práci popíšu zdravý střevní mikrobiom, shrnu dostupné informace o vzniku a následcích dysbiózy střevní mikrobioty po působení antibiotik a pokusím se objasnit vliv probiotik na obnovu střevní mikrobioty do původního stavu.

1. STŘEVNÍ MIKROBIOM

V žaludku dochází k peristaltickým pohybům, které znemožňují přichycení mikroorganismů na jeho stěnu. Rovněž kvůli antimikrobiálním účinkům žaludeční šťávy se jich zde nachází velmi málo, pouze v řádech desítek buněk mikroorganismů na mililitr. Větší množství nalezneme v tenkém střevě, které je prostředím pro několik tisíc až stovek milionů buněk mikroorganismů na mililitr v závislosti na jeho částech. V první části tenkého střeva duodenu se nachází bakterií nejméně a s dalšími částmi jejich počet stoupá (Kastl et al., 2020). Naopak v tlustém střevě se mikrobiota člověka skládá z komplexu až sta trilionů živých buněk mikroorganismů na mililitr z více než 5000 různých taxonů. To je desetkrát větší množství buněk mikroorganismů, než je buněk našeho těla (Dethlefsen et al., 2008). Celkem střevní mikrobiom obsahuje více než tři miliony genů, což je 150krát více genů, než má samotný lidský genom (Rajilić-Stojanović & de Vos, 2014).

Většina z těchto mikroorganismů je tělu neškodná, naopak má příznivé účinky, které potřebujeme k životu. Slouží k ochraně před patogeny, zrání slizniční vrozené imunity a udržování správné funkce imunitního systému. Aby k pozitivním účinkům mikroorganismů docházelo, musí dojít k jejich uchycení na střevní stěnu, pomnožení a následnému vytvoření kolonizační vrstvy (Tobergte & Curtis, 2013). Mezi jejich příznivé účinky patří také zpracovávání živin a regulace ukládání tuků (Decker et al., 2011).

V jednom gramu lidského exkrementu nalezneme 10^{12} mikroorganismů. Jedná se především o kmeny Firmicutes a Bacteroidetes, dále pak Actinobacteria a Proteobacteria a v menším měřítku jsou přítomné kmeny a Verrucomicrobia a Fusobacteria. Nejpočetnější jsou právě první dva kmeny. Kmen Firmicutes je nejvíce zastoupen rodem *Clostridium*, dále pak rody *Lactobacillus*, *Bacillus* a *Enterococcus*. Z kmene Bacteroidetes se jedná především o rody *Bacteroides* a *Prevotella* (Arumugam et al., 2011). Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria a Verrucomicrobia jsou gramnegativní kmeny. Grampozitivní jsou naopak bakterie kmene Firmicutes a Actinobacteria.



Obrázek 1 - Schematické rozdělení kmenů Firmicutes a Bacteroidetes, nejčastěji se vyskytujících v tlustém střevě. Jsou zde znázorněny jejich třídy, řády, čeledi, rody a druhy. Nejpočetnější z těchto dvou kmenů jsou rody *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Enterococcus* a *Ruminococcus*. (Převzato a upraveno z Rinninella et al. 2019)

Kmeny Firmicutes a Bacteroidetes, jejichž taxony jsou znázorněny na obrázku č.1, tvoří až 90 procent střevní mikrobioty. Zbýlých 10 procent je tvořeno především kmenem Proteobacteria, dále bakteriemi *Bifidobacterium* a *Corynebacterium* z kmene Actinobacteria, *Fusobacterium* z kmene Fusobacteria a *Akkermansia* z kmene Verrucomicrobia. Kmen Proteobacteria je nejvíce zastoupen čeledí Enterobacteriaceae, do níž patří nejlépe známá *Escherichia coli* (Rinninella et al., 2019).

I. Společné jádro

Dříve panovala domněnka, že se ve zdravém mikrobiomu každého zdravého jedince nacházejí určité druhy bakterií, které zastupují tzv. jádro, a další nacházené druhy jsou již individuální. Tyto společné mikroorganismy se ovšem nepodařilo nalézt, protože složení

mikrobiomu je u každého jedince unikátní a může být tvořeno zcela odlišnými druhy mikroorganismů. Přesto existuje společné jádro mikrobiomu u většiny lidí stejné. Nejedná se o jednotné druhy mikroorganismů jako takové, nýbrž o samotné geny, nebo geny se stejnými funkcemi, sdílené mikroorganismy s podobnými vlastnostmi. Jádro mikrobiomu je tedy tvořeno geny kódujícími signální a metabolické dráhy, které jsou zodpovědné za jeho hlavní rysy. Můžeme ho najít v každém zdravém tlustém střevě (Turnbaugh, Hamady, et al., 2009) (Turnbaugh & Gordon, 2009). Stejně společné jádro mikrobiomu bylo dokonce nalezeno i u myší, přestože myší mikrobiota se, co se druhů a jejich zastoupení týče, příliš nepadobá té lidské (Krych et al., 2013).

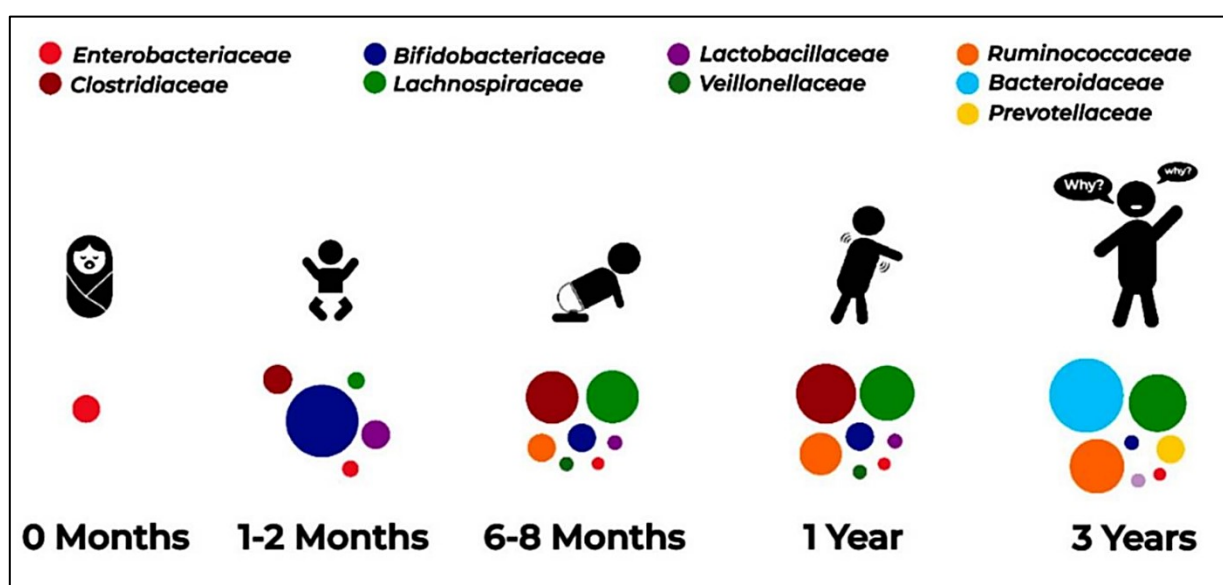
II. Nastolení diverzity

Střevní mikrobiom má u každého jedince unikátní složení v závislosti zejména na věku, stravě a životním stylu. Různý mikrobiom najdeme také u lidí s rozdílnou kulturou, například jiné složení mají Evropané a lidé z rozvíjejících se zemí. Důležitým faktorem je genetika, příbuzní mívají podobnější složení mikrobiomu. Neexistuje žádné optimální složení, každý jedinec má variabilně zastoupené různé rody bakterií. Formování mikrobiomu začíná už v raném dětství, jeho složení závisí mimo jiného i na době těhotenství, typu porodu a délce kojení (Rinninella, 2019).

Dříve byl zastáván názor, že je dítě v děloze ve sterilním prostředí a osídlování mikroorganismy probíhá až po narození. S příchodem metagenomiky byly některé bakterie nalezeny i v placentě a plodové vodě (Drago et al., 2019). A to především bakterie běžně se nacházející v ústní dutině – *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*. Není prozatím jasné, jak se komenzální bakterie do trávicího traktu dostanou, ale víme, že jsou součástí prenatálního vývoje dítěte (Arrieta et al., 2014).

Po 20 minutách od porodu je střevo novorozenců osídleno bakteriemi stejných rodů jako jsou v matčině pochvě, především rody *Lactobacillus* a *Prevotella*. V případě císařského řezu se jedná o bakterie nejčastěji nacházené na kůži, a to rody *Staphylococcus*, *Corynebacterium* a *Propionibacterium* (Dominguez-Bello et al., 2010). Mikrobiom dětí narozených císařským řezem je rovněž méně rozmanitý oproti porodu přirozenou cestou a obsahuje méně bakterií z rodu *Bifidobacterium* a *Bacteroides* (Arrieta, 2014).

Dalším z důležitých faktorů vzniku odlišné mikrobioty je stáří plodu při porodu. Při předčasném porodu (pod 37 týdnů věku dítěte) dochází ke kolonizaci střev bakteriemi z jiných zdrojů. Takové děti jsou umisťovány na novorozeneckou jednotku intenzivní péče, odkud s největší pravděpodobností dochází ke kolonizaci odlišnými mikroorganismy. Předčasně narozené děti jsou také ošetřovány s větší opatrností k udržení sterilního prostředí, z toho důvodu nastává úplné ustanovení rovnováhy později. Nejprve převažuje čeleď Staphylococcaceae a k následné kolonizaci bakteriemi čeledí Enterobacteriaceae a Bifidobacteriaceae dochází později než u běžně narozených dětí, místo několika týdnů až v době kolem tří měsíců (Tauchi et al., 2019) (Brooks et al., 2017).



Obrázek 2 – Znázornění převažujících čeledí střevních bakterií u dětí od narození do věku tří let. Složení střevního mikrobiomu se v dětství mění především se změnami stravy. (Převzato a upraveno z Drago et al. 2019)

Po narození je dětské střevo aerobním prostředím. Během prvních dvou týdnů je osídlené především čeledí fakultativně anaerobních bakterií Enterobacteriaceae. V průběhu několika dnů tyto bakterie sníží hladinu kyslíku, ze střeva se stává prostředí anaerobní a je připraveno na kolonizaci striktně anaerobními mikroorganismy (Li et al., 2014).

Následně při kojení dítě z mléka získává oligosacharidy a ve střevech začne převažovat čeleď Bifidobacteriaceae patřící do kmene Actinobacteria, dále pak čeledi Enterococcaceae, Streptococcaceae a Lactobacillaceae. Mikrobiom kojence proti dospělému mikrobiomu obsahuje o mnoho více genů pro rozklad laktózy. Příčinou je výživa dítěte, složená pouze z kojeneckého mléka (Yatsunencko et al., 2012).

Při přechodu na pevnou stravu je vyžadováno štěpení polysacharidů enzymy, které se nenacházejí v našich buňkách. V mikrobiomu dochází ke změně genů pro biosyntézu vitaminů a trávení polysacharidů. U batolat se proto ve střevě začíná objevovat větší počet nových mikroorganismů. Původně převažující rody bakterií ustoupí a jsou nahrazeny jinými bakteriemi z řádu Clostridiales. Ve věku 3 let, kdy končí období batolete, dojde k nahrazení čeledi bakterií Clostridiaceae čeledí Bacteroidaceae. Toto složení už zůstává relativně stabilní a připomíná mikrobiom dospělého člověka. S každou další změnou stravy nastává i změna ve složení střevního mikrobiomu (Stewart et al., 2018) (Koenig et al., 2011).

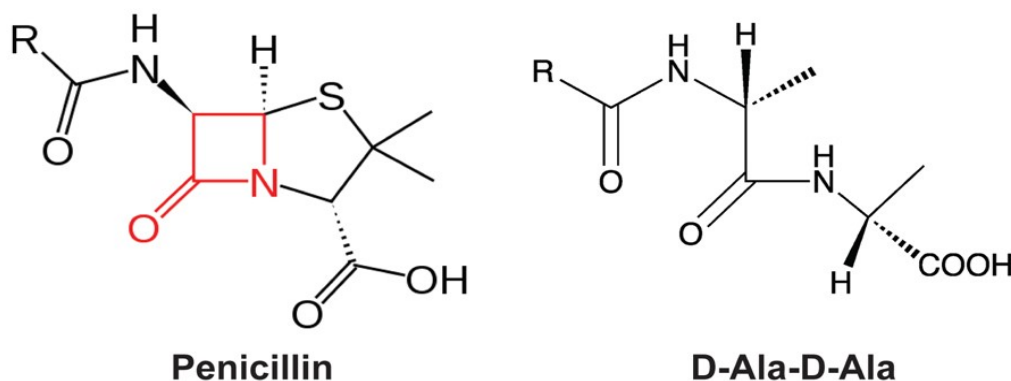
2. ANTIBIOTIKA

Antibiotika jsou látky, které se využívají k inhibici růstu nebo k usmrcení bakterií vyvolávajících v těle infekci. Existují různé typy antibiotik fungující na rozdílných principech mechanismu. K inhibici syntézy buněčné stěny slouží β -laktamová antibiotika. Vankomycin, bacitracin a polymyxin způsobují narušení cytoplazmatické membrány. Inhibici proteosyntézy způsobují aminoglykosidy, tetracykliny, makrolidy, chloramfenikol a clindamycin. A konečně inhibici syntézy nukleových kyselin slouží rifampin, chinolony, sulfonamidy a trimethoprim.

I. Inhibice syntézy buněčné stěny

β -laktamová antibiotika

Prvním využívaným antibiotikem byl penicilin objevený v roce 1928 Alexandrem Flemingem. Jednalo se tehdy o plíseň *Penicillium notatum*, která penicilin produkovala. Vyzolovat samotnou antibakteriální látku se podařilo až v roce 1940 Howardu Floreyemu s Ernstem Chainem a jejich vědeckému týmu z Oxfordu. Po izolaci následovalo testování účinku penicilinu na myších. Vzhledem k jeho pozitivním účinkům se o 2 roky později mohl začít zkoušet i na lidech. Po překonání počátečních problémů se začal hojně využívat a během II. Světové války se díky penicilinu podařilo vyléčit tisíce vojáků i civilistů nakažených bakteriálními infekcemi. Fleming, Florey a Chain v roce 1945 za jeho objev získali Nobelovu cenu (Tan & Tatsumura, 2015) (Gaynes, 2017).



Obrázek 3 – Podobnost v chemické struktuře penicilinu (vlevo) a části peptidoglykanu (vpravo). Penicilin se váže svým β laktamovým kruhem do aktivního místa transpeptidázy namísto peptidoglykanu a tím ji blokuje. (Převzato od Zeng & Lin, 2013)

Penicilin se řadí mezi β -laktamová antibiotika, protože stejně jako ostatní látky z této skupiny obsahuje β -laktamový kruh. Ovlivňuje transpeptidázy, které vytvářejí β -(1,4) glykosidické vazby mezi střídajícími se jednotkami N-acetylglukosaminu a zbytků N-acetylmuramové kyseliny. β -laktamová antibiotika svým působením tyto transpeptidázy acylují a váží se do jejich aktivního místa, čímž ji inhibují a zabraňují syntéze nových vazeb v peptidoglykanu. Zastavují tím syntézu bakteriální buněčné stěny, což následně vede k lyzi bakterie (Sauvage & Terrak, 2016) (Oates et al., 1988) (Yocum et al., 1979).

Mezi β -laktamová antibiotika kromě penicilinů patří také cefalosporiny, karbapenemy, monobaktamy a penamy. Na obrázku č. 3 je vlevo červeně znázorněn β -laktamový kruh antibiotik a vpravo lze vidět koncovou část peptidoglykanu, kterou váže transpeptidáza při syntéze buněčné stěny. Právě podobnost struktury β -laktamových antibiotik se dvěma alaniny ve struktuře peptidoglykanu je zodpovědná za jejich mechanismus účinku (Zeng & Lin, 2013).

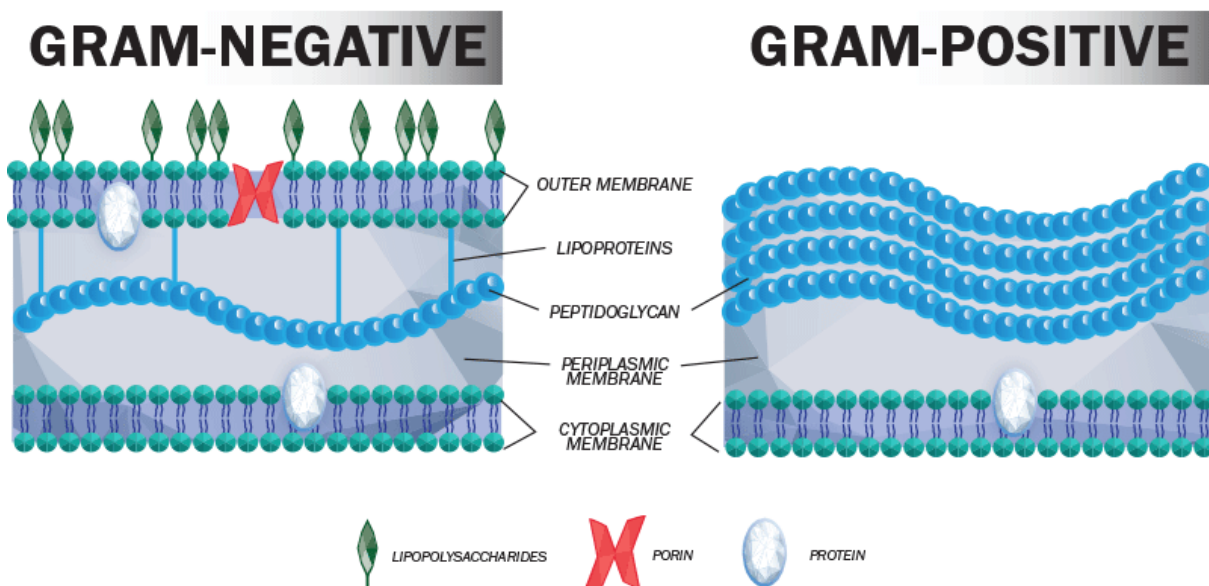
Vankomycin

Vankomycin je glykopeptidové antibiotikum využívané k léčbě infekcí způsobených grampozitivními bakteriemi. Mechanismus jeho působení spočívá v tom, že se přes etherové vazby váže na dva poslední alaniny na konci peptidoglykanu během jeho syntézy. Inhibuje tak glykosyltransferázu – enzym připojující jednotky Lipidu II k peptidoglykanu. Lipid II obsahuje N-acetylglukosamin a N-acetylmuramovou kyselinu a tvoří prekurzor peptidoglykanu. Vankomycin tedy podobně jako β -laktamová antibiotika zabraňuje polymeraci peptidoglykanu (Hammes & Neuhaus, 1974)(Derouaux et al., 2013).

Bacitracin

Bacitracin působí převážně na grampozitivní bakterie, u nichž brání prostupu jednotek peptidoglykanu skrz buněčnou stěnu. Tento mechanismus funguje na principu inhibice defosforylace C55-isoprenylpyrofosfátu, který působí jako přenašeč makromolekul přes membránu. Pokud nedojde k jeho fosforylaci, není schopen přenášet prekurzory peptidoglykanu a nemůže tak docházet k syntéze buněčné stěny (Storm, 1974).

Na obrázku č. 4 je ilustračně znázorněn hlavní rozdíl mezi gramnegativními a grampozitivními bakteriemi. Proti gramnegativním bakteriím nejsou antibiotika Vankomycin a Bacitracin příliš účinná, protože jsou zaměřeny na inhibici syntézy peptidoglykanu. U gramnegativních bakterií leží vrstva peptidoglykanu pod vnější membránou, která jim zajišťuje určitou ochranu. β -laktamová antibiotika sice také působí především proti grampozitivním bakteriím, nicméně protože jsou hydrofilní, jsou schopné se přes poriny ve vnější membráně dostat k peptidoglykanu, a proto účinkují i na gramnegativní bakterie (Miller, 2016).



Obrázek 4 - Porovnání membrán gramnegativních a grampozitivních bakterií. Gramnegativní bakterie obsahují cytoplazmatickou membránu, tenkou vrstvu peptidoglykanu a vnější membránu s navázanými lipopolysacharidy. U grampozitivních bakterií nenajdeme vnější membránu s lipopolysacharidy, naopak mají o mnoho silnější vrstvu peptidoglykanu. (Převzato z Chaudhuri & Chaudhuri, 2018)

Polymyxin

Polymyxiny naopak působí proti gramnegativním patogenům, kde se vážou na lipopolysacharidy vnější membrány. Způsobí elektrostatické interakce a vstoupí do struktury lipopolysacharidu, čímž naruší jejich stabilitu. Následně prostoupí do vnitřní membrány a způsobují lyzi vnější i cytoplazmatické membrány ničením jejich fosfolipidové dvojvrstvy (Yu et al., 2015). Polymyxiny vznikají jako produkty fermentace bakterie *Bacillus polymyxa*. Tato antibiotika jsou toxická a využívají se pouze v případech, kdy jiná antibiotika použít nelze, například z důvodu rezistence (Trimble et al., 2016).

II. Inhibice proteosyntézy

Všechna tato antibiotika interagují s ribozomy během translace. Aby se dostala k ribozomům, musí projít skrz membránu do buňky. K tomu využívají různé mechanismy, nejčastěji procházejí poriny přes vnější membránu a přes cytoplazmatickou membránu projdou difuzí jakožto lipofilní látky

Aminoglykosidy

Aminoglykosidy jsou širokospektrální antibiotika využívaná proti aerobním bakteriím. Pro svou aktivitu vyžadují aktivní transport elektronů do buněk, proto nemají účinek proti anaerobům. Vážou se na 16S rRNA malé podjednotky ribozomu, kde pozmění strukturu A-místa. Dochází ke špatnému čtení kodonu a během translace se na sebe napojují nesprávné tRNA s aminokyselinami, tudíž vzniká nesprávný protein, který po uvolnění způsobuje poškození a následnou smrt buňky. Různé aminoglykosidy mají rozdílnou strukturu, a proto využívají také rozdílné mechanismy změny struktury A-místa. Některé z nich také mohou blokovat iniciaci nebo elongaci (Krause et al., 2016) (Mingeot-Leclercq et al., 1999). Jsou izolovány jako produkty bakterií rodu *Streptomyces*. Mezi aminoglykosidy patří například streptomycin, kanamycin, tobramycin a gentamicin (Todar, 2012).

Tetracykliny

Tetracykliny získaly svůj název od své struktury, jsou totiž složeny ze čtyř aromatických uhlovodíků a liší se od sebe svými substituenty. Tak jako aminoglykosidy, i tetracykliny svým mechanismem působí na 16S rRNA malé ribozomální podjednotky. Zde se naváže a stericky zavazuje vstupu tRNA při elongaci translace. K translaci přestane docházet, a to vede k zastavení růstu bakteriální buňky (Grossman, 2016). K nejdůležitějším tetracyklinovým antibiotikům se řadí tetracyklin, chlortetracyklin a oxytetracyklin (Todar, 2012).

Makrolidy

Makrolidová antibiotika se vážou na velkou ribozomální podjednotku v E místě a zabraňují prodlužování nově rostoucího řetězce při translaci. Mezi nejznámější makrolidová antibiotika patří erytromycin, claritromycin a azitromycin (Vázquez-Laslop & Mankin, 2018). Tato antibiotika jsou širokospektrální, ale více účinkují na grampozitivní bakterie, přes jejichž buněčnou stěnu se dostanou snadněji dovnitř buňky. Dříve byly izolovány z bakterií rodu *Streptomyces erythraeus* nebo *Arthrobacter*. Dnes se využívají jejich polysyntetické deriváty,

tzv. druhá generace makrolidů, protože v nízkém pH žaludku byla původní antibiotika málo stabilní. Vzhledem k rychle narůstající rezistenci byl jejich vývoj uspíšen a vytvořila se antibiotika třetí generace nazývaná ketolidy. Z těch se prozatím využívá pouze telithromycin (Dinos, 2017).

Chloramfenikol

Také chloramfenikol působí na velkou podjednotku ribozomu. Jeho mechanismus není příliš známý. Pravděpodobně se váže do A místa a brání vstupu nových aminokyselin do ribozomu (Schlünzen et al., 2001).

Clindamycin

Clindamycin se také váže na velkou podjednotku a zabraňuje navazování aminokyselin při tvorbě proteinu. Využívá se pro nemoci způsobené grampozitivními bakteriemi (Castle, 2007).

III. Inhibice syntézy nukleových kyselin

Rifampin

Původně byl rifampin produktem aktinobakterie *Amycolatopsis mediterranei*, dnes se k léčbě využívá jeho syntetický analog. Inhibuje DNA dependentní RNA polymerázu při transkripci. Naváže se na její β podjednotku a zastavuje syntézu RNA po vytvoření krátkého oligonukleotidu. Antibiotikum rifampin, neboli rifampicin, se využívá především proti bakterii *Mycobacterium tuberculosis* (Robertson, 2008) (Qi et al., 2016).

Chinolony

Tato antibiotika působí na topoizomerázu II a její inhibicí ovlivňují spiralizaci DNA potřebnou pro replikaci. Mezi topoizomerázy II patří i enzymy gyráza a topoizomeráza IV. Chinolony je inhibují, takže nemůže docházet k rozplétání DNA. Jsou to antibiotika ciprofloxacin, norfloxacin, kyselina nalidixová a další. Dříve se jednalo o jedny z nejvíce předepisovaných antibiotik. Dnes se již příliš nevyužívají z důvodu vzniku rezistence u bakterií (Pham et al., 2019) (Aldred et al., 2014).

Sulfonamidy

Jak jejich název napovídá, sulfonamidy obsahují funkční skupinu SO_2 napojenou přes skupinu NH na uhlovodíkový řetězec. Kompeticí s para-aminobenzoovou kyselinou inhibují

syntézu kyseliny listové, která je potřebná pro růst bakteriální buňky. Na lidské buňky nepůsobí, protože si sami kyselinu listovou neumíme vytvořit a pouze ji přijímáme v potravě (Holmes & Lindsay Grayson, 2017). Mezi sulfonamidy patří antibiotika sulfamethoxazol, sulfisoxazol, sulfathiazol a další (Giles et al., 2019).

Trimethoprim

Trimethoprim se často využívá v kombinaci se sulfamethoxasolem. Svým mechanismem rovněž zasahuje syntézu kyseliny listové. Inhibuje dihydrofolát reduktázu a tím zastavuje přeměnu dihydrofolátu na tetrahydrofolát. Každý z těchto dvou typů antibiotik má bakteriostatický účinek, ale při jejich kombinaci jsou schopné způsobovat smrt bakteriálních buněk (Smilack, 1999).

3. PŮSOBENÍ ANTIBIOTIK NA STŘEVNÍ MIKROBIOM

Antibiotická léčba musí být vždy zvolena tak, aby co nejméně ubližovala lidským buňkám a střevním symbiotickým bakteriím, ale co nejvíce poškozovala patogenní bakterie. Většina antibiotik nescificky působí nejen na patogeny, ale i komenzální bakterie. Lékař musí stanovit správné dávkování, délku léčby, a především předepsat ten správný typ antibiotik, aby se eliminoval vliv na komenzální bakterie. Nejčastěji předepisovanými antibiotiky jsou ta širokospektrální, jejichž mechanismus účinku působí proti velkému rozmezí bakterií. U těch zároveň existuje i největší riziko pro bakterie ve střevní sliznici.

Při užívání antibiotik bakterie umírají, nebo se pozastavuje jejich růst, podle toho, zda antibiotika působí baktericidně či bakteriostaticky. Antibiotika ovlivňují jejich množství a mají důležitý dopad na růst převládajících bakteriálních kmenů. Když určitá část mikrobioty odumře, může být nahrazena jinými než původními druhy. Antibiotika tedy výrazně mění složení a snižují diverzitu mikrobioty. Takovéto změněné složení zůstává ve střevech po dobu užívání antibiotik. Po ukončení léčby se opět mikrobiota začne vracet do původního stavu (Jernberg et al., 2007) (Drago, 2019).

Způsob, jakým antibiotika ovlivňují střevní mikrobiom je závislý na typu podání, jejich schopnosti vstřebávat se do střevní sliznice, mechanismu účinku a typu cílených patogenů. Orálně užívaná antibiotika se dostanou přímo do trávicího traktu a ovlivňují střevní mikrobiotu. Parenterální antibiotika se do střeva nedostanou přímo, ale mohou se tam dostat nepřímou cestou z krve přes játra. V takovém případě také dochází k negativnímu ovlivnění střevní mikrobioty (Kim et al., 2017). Jednotlivé typy antibiotik mají odlišný dopad na střevní mikrobiotu. Například ciprofloxacin snižuje počet bakterií čeledi Ruminococcaceae. Metronidazol omezuje růst bakterie *Clostridium coccoides*, ale zvyšuje riziko nárůstu enterokoků. Vankomycin snižuje celkové množství grampozitivních bakterií v tenkém i tlustém střevě, převážně kmene Firmicutes. Amoxicilin nemá tak dalekosáhlé účinky, avšak výrazně snižuje počet bakterií *Lactobacillus*. Podání kombinace vícero typů antibiotik má většinou za následek snížení celkového množství bakterií i silný posun ve složení střevní mikrobioty (Ubeda & Pamer, 2012) (Zhang et al., 2019) (Dethlefsen, 2008).

Návrat probíhá u každého jedince individuálně. U někoho může dojít k úplnému obnovení během několika dnů až týdnů. U jiného může dojít jen k částečnému obnovení a do původního stavu se mikrobiom nemusí dostat ani během několika let. Původní a nově ustanovený mikrobiom nikdy nebudou zcela identické. Po každé antibiotické léčbě dojde k určitým změnám, ať už jsou malého nebo velkého významu. Antibiotika nemají vliv jen na samotné složení mikrobiomu, ale i na jeho funkce a metabolismus (Dethlefsen & Relman, 2011). Přesto můžeme říci, že je střevní mikrobiom velice odolný vůči okolním podmínkám. V naprosté většině dojde dříve nebo později k obnovení původních druhů bakterií. Homeostázi a znovuobnovení střevní mikrobioty pravděpodobně napomáhají i lidské střevní buňky, které jsou s mikrobiomem v úzkém vztahu a vzájemně komunikují (De La Cochetière et al., 2005).

4. DŮSLEDKY DYSBIOZY

Dysbiózu lze popsat jako nepříznivou změnu složení střevní mikrobioty. Nastává působením nejrůznějších vnějších i vnitřních faktorů. Kromě již zmíněných antibiotik mohou být příčinou dysbiózy například dlouhodobá změna stravovacích návyků, užívání drog, toxiny, nebo patogeny způsobující zánět. Při dysbióze dochází k poklesu komenzálních bakterií a snížená kompetice o prostor a živiny umožňuje převahu oportunně patogenních nebo obligátně patogenních bakterií. Vzniklá dysbióza má za následek ztrátu funkce bariéry a zvýšenou propustnost střev (Carding et al., 2015). Narušená rovnováha střevního mikrobiomu vede k akutním potížím týkajících se především nezdravě vypadající stolice. Dlouhodobější nerovnováha by mohla být příčinou vzniku některých imunitně zprostředkovaných onemocnění vyskytujících se později v životě. Možným faktorem pro vznik těchto onemocnění by mohl být také rozdíl v kolonizaci střev během běžného porodu a při porodu císařským řezem (Decker, 2011).

Změny v rámci střevní mikrobioty během života zvyšují pravděpodobnost vzniku alergií nebo zánětlivých a autoimunitních onemocnění. V nízkém věku je dopad na střevní mikrobiom mnohem větší. Podání antibiotik nově narozenému dítěti po rizikovém porodu by také mohlo být příčinou rozvoje některých imunitních onemocnění, jako jsou například nekrotizující enterokolitida, Crohnova choroba, syndrom dráždivého tračníku, astma, nebo obezita. Několik výzkumů ukazuje, že při podání antibiotické léčby novorozencům dochází ke snížení celkové diverzity střevní mikrobioty. Výrazně se zmenší velikost zastoupení prospěšných rodů *Bifidobacterium* a *Lactobacillus*. Naopak se zvýší množství bakterií z čeledi Enterobacteriaceae. Podobné změny se objevují i u novorozenců, jejichž matky užívaly antibiotika před porodem. Silné narušení mikrobiomu při jeho utváření vede k nesprávnému vývoji imunitního systému, a tudíž může mít dalekosáhlé důsledky pro celkové zdraví (Tanaka et al., 2009) (Fouhy et al., 2012).

I. *Clostridium difficile*

Nežádoucí účinky antibiotik se nejčastěji projevují formou akutního průjmu – AAD (antibiotic associated diarrhea), vzácněji může dojít až ke vzniku pseudomembranózní enterokolitidy, dále jako CDAD (*Clostridium difficile* associated diarrhea). CDAD je průjmové

onemocnění způsobené bakterií *Clostridium difficile*. Ke vzniku onemocnění dochází nejčastěji po léčbě některými antibiotiky, především cefalosporinu, chinolonů a clindamycinu. Obzvláště náchylní jsou lidé vystaveni antibiotikům vícekrát během tří měsíců (Lau & Chamberlain, 2016) (Brown et al., 2013).

Clostridium difficile je grampozitivní tyčinkovitá anaerobní bakterie schopná tvořit velice odolné spory. Z tohoto důvodu přežívá antibiotickou léčbu a po narušení rovnováhy střevní mikrobioty, při nedostatečné kompetici ostatních druhů, se může snadno přemnožit (Heinlen & Ballard, 2010). Někdy ji najdeme i ve zdravém mikrobiomu. Ve střevním traktu u dětí může být zastoupena mezi 2 % až 65 %, aniž by způsobovala újmu na zdraví (Goldenberg et al., 2017). V případě přemnožení způsobuje vodnatou stolici, méně často pak vážnější komplikace ve formě ulcerózní kolitidy, tj. chronického onemocnění střevní sliznice. Ve vzácných případech může dojít až ke smrti pacienta. K projevům nemoci dochází pouze tehdy, kdy je bakterie ve vegetativní formě a přilne ke střevní stěně. Žlučové kyseliny napomáhají k vyklíčení spory. Svému hostiteli škodí převážně tvorbou toxinů. Produkuje exotoxiny A a B. Toxin A vyvolává zánět a indukuje tvorbu sekretu u střevních epitelálních buněk. Toxin B funguje jako cytotoxin a navozuje smrt buněk (Heinlen, 2010) (Czepiel et al., 2019).

Léčba CDAD spočívá především v ukončení podávání současných antibiotik a nasazení jiných, jako jsou metronidazol nebo vankomycin. V posledních letech se ale lékaři setkávají s častější rezistencí k těmto antibiotikům, vzhledem k jejich častému nadužívání a k výskytu nových rezistentních druhů bakterií. Místo neustálého hledání nových a nových antibiotik se dnes hledají jiné způsoby, jak CDAD léčit. Odpovědí by mohla být transplantace střevní mikrobioty nebo také probiotika, především pro prevenci vzniku CDAD (Kalakuntla et al., 2019).

II. Alergie

Imunitní systém je střevní mikrobiotou regulován přímo i nepřímo. Je dávno známo, že mikrobiota v tlustém střevě je esenciální pro správný vývoj vrozeného i adaptivního imunitního systému. Ovlivňuje například vývoj antigen prezentujících buněk a hraje důležitou roli při diferenciaci CD4⁺ T buněk v lymfocyty Th2, Th1, Treg a Th17 (Wu & Wu, 2012). Například *Bacteroides fragilis* způsobuje aktivaci CD4⁺ T buněk a produkcí polysacharidu A stimuluje diferenciaci lymfocytů Th1 (Mazmanian et al., 2005).

Alergie, přesněji řečeno atopie, se v těle projevuje jako zánětlivá imunitní odpověď na neškodný antigen okolního prostředí. Jedná se o tzv. přecitlivělost I. typu, při které vznikají nejčastěji buňky Th2 a vyvolávají u plazmatických buněk tvorbu protilátek IgE. Tyto protilátky následně způsobí uvolnění histaminu ze žírných buněk, a to má za následky projevy alergie, jako je svědění, rýma, dušnost, otok atd. Kromě dědičnosti je na vině převážně okolní prostředí a životní styl (Hořejší et al., 2013). Stejně tak by alergie mohla vzniknout jako důsledek antibiotické léčby nebo příliš krátkého období kojení. Alergie, podobně jako další autoimunitní onemocnění, má souvislost s mikrobiální nerovnováhou ve střevech. Důvodem vzniku alergie by mohl být negativně ovlivněný mikrobiom v průběhu dětství. Posun ve složení střevní mikrobioty zároveň ovlivňuje metabolismus a narušuje imunitní homeostázi (Lee et al., 2020).

III. Obezita

Obezita může být způsobena metabolickými poruchami, nebo může nastat jako důsledek dlouhodobě nevyvážené stravy spolu s nedostatkem pohybu. Střevní mikrobiom je kromě již zmíněných funkcí rovněž zodpovědný za trávení potravy a vstřebávání živin. Samotný mikrobiom v našem těle také provádí metabolické procesy, jako je enzymatický rozklad uhlovodíků, syntéza vitamínu K, většiny vitaminů B a aminokyselin lysinu a threoninu (Gu & Li, 2016). Mimo jiné bakterie druhu *Bacteroides thetaiotaomicron*, hojně zastoupená v lidské střevní mikrobiotě, je zodpovědná za štěpení polysacharidů. Vyskytuje se především u lidí se štíhlou postavou (Greenhill, 2017). Komenzální bakterie díky svým enzymům umožňují získávání energie z potravy a její ukládání do adipocytů. Zároveň regulují expresi lidských genů, které rovněž vykonávají tyto funkce (Sanz et al., 2010).

Ve složení střevního mikrobiomu se vyskytují značné rozdíly mezi hubenými a obézními lidmi. Obézní lidé mají méně relativně zastoupený kmen Bacteroidetes, a naopak více bakterií kmenů Firmicutes a Actinobacteria. U obézních lidí držících nízkotučnou dietu nastává současně s úbytkem váhy i nárůst bakterií rodu *Bacteroides*. Ke změnám složení nejspíš dochází kvůli působení plazmových lipopolysacharidů, jejichž koncentrace stoupá po stravě s vysokým obsahem tuku (Sanz, 2010) (Ley et al., 2006). Pomocí probiotik a prebiotik je možné pozměnit složení mikrobiomu a usnadnit metabolismus glukózy a lipidů, což by mohlo vést ke snížení hmotnosti u lidí s nadváhou (da Silva et al., 2020).

IV. Diabetes 1. typu

Diabetes 1. typu je autoimunní onemocnění, při kterém jsou postihovány pankreatické β buňky produkující inzulín. Při nedostatečné produkci inzulínu nedochází ke správnému snížení hladiny krevního cukru. Výskyt diabetu 1. typu je spojen s vyšším počtem bakterií rodu *Bacteroides* a menším výskytem bakterií produkujících butyrát, jako je například řád Clostridiales. Butyrát u zdravých jedinců slouží k udržování integrity střevního epitelu (Vaarala, 2012) (Atkinson et al., 2014).

V. Inflammatory bowel disease (IBD)

IBD je chronické zánětlivé onemocnění střevní sliznice. Projevuje se průjmem a bolestí břicha. Vede ke zvýšené pravděpodobnosti rakoviny střeva. IBD má dvě formy – Crohnovu chorobu a ulcerózní kolitidu (UC). Crohnova choroba poškozuje všechny orgány trávicí soustavy, kdežto UC napadá jen tlusté střevo a konečník. U obou dochází k neregulované imunitní odpovědi proti antigenům střevních komenzálních bakterií. Ze současných studií vyplývá, že pacienti s IBD mají zvýšené množství bakterií ve střevech, ale s menší diverzitou. Mají menší poměr bakterií kmene Firmicutes ku Bacteroidetes. IBD má zřejmě souvislost s pozměněným složením mikrobiomu, ale zatím není úplně jasné, zda je dysbióza příčinou či důsledkem (Decker, 2011) (Nishida et al., 2018).

5. PROBIOTIKA

Probiotika jsou živé bakterie, jež mají pro člověka prospěšné účinky. Aby se jejich působení projevilo, je zapotřebí užívat je pravidelně a v dostatečném množství v potravě nebo ve formě doplňků stravy. Probiotické účinky jsou charakterizovány jako zlepšení funkce střevní mikrobioty pro napomáhání maturace imunitního systému, metabolismu živin, ochrany před poškozením buněk a ochrany proti patogenům. Jako probiotika jsou využívány mikroorganismy běžně se vyskytující v tlustém střevě, nejčastěji se využívají rody *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* (Lozupone et al., 2012).

Hlavním zdrojem probiotik jsou mléčné výrobky. Probiotika se do potravin přidávají jako součást kvasného procesu při výrobě mléčných produktů, především se jedná o bakterie rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. Najdeme je zejména v jogurtu, sýru a kefiru (Scourboutakos et al., 2017). Komerčně využívaná probiotika najdeme také ve formě tabletek, kde jsou mikroorganismy, nejčastěji bakterie, sušené mrazem. Sušení je pro bakterii stresovým faktorem a může dojít k narušení membrány a snížení životaschopnosti. Je nutné buňky chránit pomocí trehalózy a arabské gummy, ty buňce umožní produkci exopolysacharidů k ochraně před dehydratací (Guergoletto, 2012).

U zdravého mikrobiomu po užívání probiotik nenastávají velké změny, naopak při dysbióze mohou probiotika pomoci znovu utvořit správné složení mikrobiomu (Grazul et al., 2016). Ačkoliv se probiotika musí do tlustého střeva dostat živá, aby se mohlo mluvit o jejich zdravotně příznivých vlastnostech, napomáhat tělu mohou i mrtvé bakterie aktivací protizánětlivé odpovědi. Například usmrcené buňky *Enterococcus faecalis* stimulují gastrointestinální imunitní systém a zvyšují nárůst neutrofilů. Usmrcené bifidobakterie zase zvyšují produkci TNF- α (Tobergte, 2013).

Mezi organismy s probiotickými vlastnostmi patří převážně bakterie, ale najdeme je mezi všemi třemi doménami. Lze využít i metanogenní archea a některá jednobuněčná eukaryota. Některá archea, například *Methanobrevibacter smithii*, přirozeně žijí v lidských střevech, kde napomáhají trávení a je možno je využívat jako probiotika, nebo přesněji archaebiotika (Samuel et al., 2007) (Hania et al., 2017). Ovšem v laboratorních podmínkách jsou stále nekultivovatelné, proto se jim v této práci nebudu více věnovat. Z eukaryot existuje několik málo využívaných organismů, zejména kvasinky rodu *Saccharomyces*, jednobuněčné

řasy *Spirulina* a *Chlorella*, nebo plísně *Penicillium* a *Aspergillus* (Beheshtipour et al., 2013) (Banik et al., 2019). Tlusté střevo je ale z drtivé většiny přirozeně osídleno bakteriálními organismy, a právě ty jsou převážně využívány jako probiotika, proto se dále zaměřím pouze na ně.

I. Charakteristika probiotických bakterií

Probiotické bakterie, až na pár výjimek, nemají ve své struktuře bičíky, fimbrie ani pili. Jako nejčastější probiotika se využívají tyčinkovité grampozitivní bakterie produkující kyselinu mléčnou, a to převážně bakterie *Lactobacillus* a *Bifidobacterium*. Ty netvoří spory a jsou chemoorganotrofní. Fermentací uhlovodíků vytvářejí jako koncový produkt kyselinu mléčnou.

Lactobacillus je mikroaerofilní tyčinka. Řadí se mezi kmen Firmicutes, třídu Bacilli, řád Lactobacillales a čeleď Lactobacillaceae. Patří sem 106 popsanych druhů, z nichž mezi probiotika můžeme zařadit 56 z nich, například *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. bulgaricus*, *L. casei* nebo *L. fermentum*. *Bifidobacterium* je anaerobní vláknitá bakterie rozkládající sacharózu na kyselinu mléčnou a octovou, přičemž netvoří oxid uhličitý jako odpadní látku. Kolonizují střevo novorozence jako jedny z prvních bakterií během několika dnů po narození. Patří do kmene Actinobacteria, třídy Actinobacteria, řádu Bifidobacteriales a čeledi Bifidobacteriaceae. Bifidobakterie obsahují 30 druhů. Jen 8 z nich má probiotické vlastnosti, a to *B. adolescentis*, *B. bifidum*, *B. animalis*, *B. thermophilum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. fantis* a *B. lactis* (Tobergte, 2013) (Shi et al., 2016) (Rinninella, 2019).

Méně užívaná probiotika najdeme i mezi koky. *Lactococcus lactis* se běžně nalézá v mléce, způsobuje jeho přirozené kysnutí kvašením laktózy na kyselinu mléčnou a využívá se při výrobě sýrů. Jako probiotika se využívají poddruhy *L. lactis lactis* a *L. lactis cremoris*. Také *Streptococcus thermophilus* je nepříliš častá probiotická bakterie využívaná při výrobě jogurtů. Obsahuje enzym laktázu, díky které rozkládá laktózu na glukózu a galaktózu při fermentaci mléka. Je to grampozitivní, fakultativně anaerobní bakterie (Behnsen et al., 2013). *Enterococcus faecium*, ačkoliv se v tlustém střevě běžně nevyskytuje, je i tak prospěšnou bakterií vzhledem k jejím schopnostem inhibice patogenních mikroorganismů a snižování LDL cholesterolu. Využívá se při léčbě průjmových onemocnění. V jiných tkáních může naopak být patogenní a způsobovat infekce. Opět se jedná o grampozitivní fakultativně anaerobní bakterii (Hanchi et al., 2018).

II. Význam

Probiotika mají několik prospěšných vlastností, žádné se však nemohou projevit, pokud nedojde k přilnutí bakterií na střevní stěnu. Po adaptaci na prostředí v tlustém střevě začnou probiotické bakterie produkovat extracelulární proteiny pro adhezi ke stěně střeva (Nishiyama et al., 2016). Syntetizují bakteriociny a peroxid vodíku, čímž snižují nebo úplně potlačují nárůst a kolonizaci patogenních bakterií na epitelální stěně. Bakteriociny fungují na principu zvýšení propustnosti membrány tvorbou pórů. Kromě syntézy baktericidních látek mohou probiotika omezovat patogenní bakterie i snížením pH, čímž dojde k vytvoření horších podmínek pro bakteriální růst. Taktéž probíhá kompetice s patogenními mikroorganismy o živiny a adhezní místa na stěnách tlustého střeva. Probiotické bakterie zde vytvoří ochranný biofilm a zabrání tak kolonizaci patogenními bakteriemi (Gillor et al., 2008).

Probiotika obsahující bakterie rodu *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* a *Streptococcus* produkují proteázy rozkládající toxiny, které syntetizuje *Clostridium difficile* (Tobergte, 2013). Užívání probiotik zároveň s antibiotickou léčbou výrazně snižuje možnost vzniku AAD a lze je využívat jako prevenci vzniku CDAD. Kromě zvýšení imunitní odpovědi také zvyšují diverzitu prospěšných bakterií v tlustém střevě a snižují tak pravděpodobnost kolonizace patogenními bakteriemi, jako je právě *Clostridium difficile*. Jejich účinek prevence CDAD prozatím nebyl zcela prokázán, i tak je jejich užívání během antibiotické léčby doporučeno (Goldenberg, 2017) (De Wolfe et al., 2018).

Nepřímo mohou probiotika stimulací specifického i nespecifického imunitního systému zvýšit imunitní odpověď aktivací makrofágů a NK buněk. Dále vedou ke snížení produkce prozánětlivých cytokinů, a naopak zvýšení produkce protizánětlivých cytokinů (La Fata et al., 2018).

III. Překonání nepříznivých podmínek

Pro bezpečné a účinné využívání probiotik jako doplňku stravy je podstatné, aby organizmus nebyl patogenní a aby přežil extrémní podmínky uvnitř lidského těla. Po požití se probiotické bakterie musejí dostat až do tlustého střeva, kde teprve dochází k významným prospěšným účinkům. Než se tam dostanou, musí projít několika chemickými a fyzikálními bariérami jako jsou žaludeční kyseliny, žlučové soli a enzymy (Tobergte, 2013).

V tenkém střevě se nachází žluč, jež má baktericidní účinky. Ovlivňuje fosfolipidy a proteiny v membráně a narušuje homeostázi buňky. Rovněž se může dostat do buňky a okyselovat cytoplazmu. Bakterie si k ochraně před žlučí vyvinuly různorodé mechanismy. Některé exprimují hydrolázy žlučových solí, žluč dekonjugují a následně hydrolyzují. Jiné obsahují exportéry pro žluč, nebo si syntetizují vlastní obal k ochraně. Některé probiotické bakterie mají schopnost pohlcovat žlučové kyseliny a tím napomáhat od nadbytečného peristaltického pohybu ve střevech (Ruiz et al., 2013).

Potýkají se i se změnami teplot, nedostatkem kyslíku a změnami pH. Většina bakterií je citlivá vůči pH pod hodnotou 3. Většina probiotických bakterií by cestu až do tlustého střeva nepřežila, proto musí být před nepříznivými podmínkami chráněny (Tobergte, 2013). Z tohoto důvodu se pro užívání probiotik v kapslích a tobolkách využívá mikroenkapsulace pomocí polysacharidů a proteinů a k ochraně před změnami pH se využívají obaly z pH senzitivních materiálů, tak aby se buňky uvolnily při vstupu do tlustého střeva, kde je pH téměř neutrální (Shori, 2017). Také je nutné, aby byly během skladování ve vysokém množství alespoň 10^8 - 10^9 buněk bakterií na gram, aby se do tlustého střeva dostala minimální terapeutická dávka 10^6 - 10^7 buněk živých bakterií na gram (Shori, 2017) (Hou et al., 2003).

ZÁVĚR

Nejosídlenější částí lidského těla je tlusté střevo. Obsahuje ohromné množství mikroorganismů, které jsou nezbytné pro fungování lidského těla a zvyšují naši genetickou variabilitu. Bez těchto mikroorganismů bychom nebyli schopni trávit sacharidy, vstřebávat živiny a produkovat některé vitaminy. Hlavní funkce mikrobiomu spočívá také v ochraně proti patogenům a ve vylučování nebezpečných látek z těla spolu se stolicí. Napomáhá formování imunitního systému a mechanicky ochraňuje střevo před kolonizací patogenními bakteriemi. Dále střevní mikrobiom ovlivňuje naše duševní zdraví a naši náladu. Jedná se o jakýsi orgán, který se v čase neustále proměňuje.

Silnější změny, při kterých začnou převažovat patogenní bakterie, mohou mít za následek vážné újmy na zdraví. Antibiotika ovlivňují zastoupení mikroorganismů a mohou vyvolat zdravotní komplikace. Stejně tak se ale žádné potíže nemusejí projevit. Nejčastější obtíží při užívání antibiotik je CDAD, které v horších případech vede k vážným projevům ovlivňujícím celkové zdraví. Kromě vzniku CDAD je narušená rovnováha mikrobiomu pravděpodobně zodpovědná za další onemocnění, jako jsou alergie, astma, diabetes 1. typu, nebo IBD. Rovněž by u některých jedinců mohla být důvodem vzniku obezity. Prozatím nemůžeme s jistotou říct, zda jsou změny ve střevním mikrobiomu zodpovědné za projevy zde zmíněných a jiných onemocnění. Pokud tomu tak je, měli bychom se snažit tomuto důsledku vyhnout, naší nejlepší možností jsou v nynější době probiotika.

Probiotika působí na střevní mikrobiotu pozitivně a dosud se nezjistily žádné vedlejší účinky jejich užívání. Jsou složena z několika rodů komenzálních bakterií, které mají žádoucí vlastnosti. Nedochází jen k jejich vlastnímu uchycení na střevním epitelu, ale zároveň ovlivňují okolní prostředí, vytvářejí lepší podmínky pro nárůst dalších prospěšných bakterií a napomáhají ustálení mikrobioty. Přispívají k vyváženému složení střevního mikrobiomu se stabilní distribucí jednotlivých druhů bakterií, což umožňuje ochranu proti kolísání v jejich počtech. Pravidelné užívání probiotik vede ke zlepšení funkcí střevního mikrobiomu a zabraňuje výkyvům v jeho složení při disturbanci. Díky tomu slouží k prevenci vzniku CDAD a pravděpodobně i dalších nemocí. Pozitivní účinky probiotik ještě nejsou zcela prokázány, ale výsledky prozatímních studií vypadají slibně.

Společné jádro mikrobiomu, tj. společné geny obsažené v mikrobiomu všech zdravých lidí, zatím nebylo přesně definováno. Druhy bakterií ve střevech se průběžně mění jak s antibiotiky, tak bez nich. Dokud nebudeme schopni definovat, jak má správný mikrobiom vypadat, respektive jaké geny by měl obsahovat, není možné posuzovat jeho změnu po distorbanci vnějšími vlivy, včetně antibiotik. Pro správnou imunitní funkci je důležitá především diverzita bakterií. Ve zdravém mikrobiomu žijí bakterie v rovnováze a celkový mikrobiom je rozložen do vícero bakteriálních druhů.

Vzhledem k tomu, že je mikrobiota u každého jedince zcela unikátní, máme velmi omezené možnosti, jak zjistit, zda probiotika opravdu napomáhají navrácení střevního mikrobiomu po léčbě antibiotiky do původního stavu. Je nutné se nejprve soustředit na zdravý střevní mikrobiom a zjistit, jak jednotlivé druhy bakterií, případně jejich geny, ovlivňují běžné funkce organismu. Teprve až budeme vědět, jak má správný zdravý mikrobiom vypadat, budeme moci stanovit míru jeho ovlivnění vnějšími vlivy a následnou míru obnovy pomocí probiotik.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- Aldred, K. J., Kerns, R. J., & Osheroff, N. (2014). Mechanism of quinolone action and resistance. In *Biochemistry* (Vol. 53, Issue 10, pp. 1565–1574). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/bi5000564>
- Arrieta, M. C., Stiemsma, L. T., Amenyogbe, N., Brown, E., & Finlay, B. (2014). The intestinal microbiome in early life: Health and disease. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 5, Issue AUG). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00427>
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., Fernandes, G. R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J. M., Bertalan, M., Borruel, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., ... Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, *473*(7346), 174–180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. In *The Lancet* (Vol. 383, Issue 9911, pp. 69–82). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
- Banik, A., Halder, S. K., Ghosh, C., & Mondal, K. C. (2019). *Fungal Probiotics: Opportunity, Challenge, and Prospects* (pp. 101–117). https://doi.org/10.1007/978-3-030-14846-1_3
- Beheshtipour, H., Mortazavian, A. M., Mohammadi, R., Sohrabvandi, S., & Khosravi-Darani, K. (2013). Supplementation of *Spirulina platensis* and *Chlorella vulgaris* Algae into Probiotic Fermented Milks. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, *12*(2), 144–154. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12004>
- Behnsen, J., Deriu, E., Sassone-Corsi, M., & Raffatellu, M. (2013). Probiotics: Properties, examples, and specific applications. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *5*(4), 1–15. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a010074>
- Brooks, B., Olm, M. R., Firek, B. A., Baker, R., Thomas, B. C., Morowitz, M. J., & Banfield, J. F. (2017). Strain-resolved analysis of hospital rooms and infants reveals overlap between the human and room microbiome. *Nature Communications*, *8*(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02018-w>

- Brown, K. A., Khanafer, N., Daneman, N., & Fisman, D. N. (2013). Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(5), 2326–2332. <https://doi.org/10.1128/AAC.02176-12>
- Carding, S., Verbeke, K., Vipond, D. T., Corfe, B. M., & Owen, L. J. (2015). Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial Ecology in Health & Disease*, 26(0). <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26191>
- Castle, S. S. (2007). Clindamycin. In *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* (pp. 1–4). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61482-5>
- Chaudhuri, A., & Chaudhuri, M. (2018). *Why are gram-negative bacteria resistant to antibiotics?* [online]. Medium, 2018 [cit. 22.4.2020] Dostupné z <https://medium.com/the-biochemists/why-are-gram-negative-bacteria-resistant-to-antibiotics-c732fe9afd06>
- Czepiel, J., Drózdź, M., Pituch, H., Kuijper, E. J., Perucki, W., Mielimonka, A., Goldman, S., Wultańska, D., Garlicki, A., & Biesiada, G. (2019). *Clostridium difficile* infection: review. In *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (Vol. 38, Issue 7, p. 1211). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03539-6>
- da Silva, T. F., Casarotti, S. N., de Oliveira, G. L. V., & Penna, A. L. B. (2020). The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics on the biochemical, clinical, and immunological markers, as well as on the gut microbiota of obese hosts. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1–19. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1733483>
- De La Cochetière, M. F., Durand, T., Lepage, P., Bourreille, A., Galmiche, J. P., & Doré, J. (2005). Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(11), 5588–5592. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.11.5588-5592.2005>
- De Wolfe, T. J., Eggers, S., Barker, A. K., Kates, A. E., Dill-McFarland, K. A., Suen, G., & Safdar, N. (2018). Oral probiotic combination of lactobacillus and bifidobacterium alters the gastrointestinal microbiota during antibiotic treatment for *clostridium difficile* infection. *PLoS ONE*, 13(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204253>

- Decker, E., Hornef, M., & Stockinger, S. (2011). Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Gut Microbes*, 2(2).
<https://doi.org/10.4161/gmic.2.2.15414>
- Derouaux, A., Sauvage, E., & Terrak, M. (2013). Peptidoglycan glycosyltransferase substrate mimics as templates for the design of new antibacterial drugs. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 4, Issue MAR). Frontiers Media SA.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00078>
- Dethlefsen, L., Huse, S., Sogin, M. L., & Relman, D. A. (2008). The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16s rRNA sequencing. *PLoS Biology*, 6(11), 2383–2400. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060280>
- Dethlefsen, L., & Relman, D. A. (2011). Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(SUPPL. 1), 4554–4561. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000087107>
- Dinos, G. P. (2017). The macrolide antibiotic renaissance. In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 174, Issue 18, pp. 2967–2983). John Wiley and Sons Inc.
<https://doi.org/10.1111/bph.13936>
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(26), 11971–11975.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>
- Drago, Panelli, Bandi, Zuccotti, Perini, & D’Auria. (2019). What Pediatricians Should Know Before Studying Gut Microbiota. *Journal of Clinical Medicine*, 8(8), 1206.
<https://doi.org/10.3390/jcm8081206>
- Fouhy, F., Guinane, C. M., Hussey, S., Wall, R., Ryan, C. A., Dempsey, E. M., Murphy, B., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., Stanton, C., & Cotter, P. D. (2012). High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(11), 5811–5820. <https://doi.org/10.1128/AAC.00789-12>

- Gaynes, R. (2017). The discovery of penicillin—new insights after more than 75 years of clinical use. *Emerging Infectious Diseases*, 23(5), 849–853.
<https://doi.org/10.3201/eid2305.161556>
- Giles, A., Foushee, J., Lantz, E., & Gumina, G. (2019). Sulfonamide Allergies. *Pharmacy*, 7(3), 132. <https://doi.org/10.3390/pharmacy7030132>
- Gillor, O., Etzion, A., & Riley, M. A. (2008). The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics. In *Applied Microbiology and Biotechnology* (Vol. 81, Issue 4, pp. 591–606). NIH Public Access. <https://doi.org/10.1007/s00253-008-1726-5>
- Goldenberg, J. Z., Yap, C., Lytvyn, L., Lo, C. K.-F., Beardsley, J., Mertz, D., & Johnston, B. C. (2017). Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub4>
- Grazul, H., Kanda, L. L., & Gondek, D. (2016). Impact of probiotic supplements on microbiome diversity following antibiotic treatment of mice. *Gut Microbes*, 7(2), 101–114. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1138197>
- Greenhill, C. (2017). Obesity: Gut microbiome and serum metabolome changes. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 13, Issue 9, pp. 501–501). Nature Publishing Group.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.89>
- Grossman, T. H. (2016). Tetracycline antibiotics and resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(4). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025387>
- Gu, Q., & Li, P. (2016). Biosynthesis of Vitamins by Probiotic Bacteria. In *Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health*. InTech. <https://doi.org/10.5772/63117>
- Guergoletto, K. B. Dried Probiotics for Use in Functional Food Applications. In: Valdez B. (2012). *Food Industrial Processes - Methods and Equipment*, 227-236.
<https://doi.org/10.5772/33191>
- Hammes, W. P., & Neuhaus, F. C. (1974). On the mechanism of action of vancomycin: inhibition of peptidoglycan synthesis in *Gaffkya homari*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 6(6), 722–728. <https://doi.org/10.1128/AAC.6.6.722>

- Hanchi, H., Mottawea, W., Sebei, K., & Hammami, R. (2018). The genus *Enterococcus*: Between probiotic potential and safety concerns-an update. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 9, Issue AUG). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01791>
- Hania, W. Ben, Ballet, N., Vandekerckhove, P., Ollivier, B., O'Toole, P. W., & Brugère, J.-F. (2017). Archaeobiotics: Archaea as Pharmabiotics for Treating Chronic Disease in Humans? In *Archaea - New Biocatalysts, Novel Pharmaceuticals and Various Biotechnological Applications*. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.69945>
- Heinlen, L., & Ballard, J. D. (2010). *Clostridium difficile* infection. *American Journal of the Medical Sciences*, 340(3), 247–252. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181e939d8>
- Holmes, N. E., & Lindsay Grayson, M. (2017). Sulfonamides. In *Kucers the Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition* (pp. 1571–1624). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781315152110>
- Hořejší, V., Bartůňková, J., Brdička, T., & Špíšek, R. (2013). *Základy imunologie*. 5. vydání. Stanislav Juhaňák - Triton, Praha. 228-234. ISBN 978-80-7387-713-2
- Hou, R. C. W., Lin, M. Y., Wang, M. M. C., & Tzen, J. T. C. (2003). Increase of viability of entrapped cells of *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* in artificial sesame oil emulsions. *Journal of Dairy Science*, 86(2), 424–428. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73620-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73620-0)
- Jernberg, C., Löfmark, S., Edlund, C., & Jansson, J. K. (2007). Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME Journal*, 1(1), 56–66. <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.3>
- Kalakuntla, A. S., Nalakonda, G., Nalakonda, K., Pidikiti, C. V., & Aasim, S. A. (2019). Probiotics and *Clostridium Difficile*: A Review of Dysbiosis and the Rehabilitation of Gut Microbiota. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.5063>
- Kastl, A. J., Terry, N. A., Wu, G. D., & Albenberg, L. G. (2020). The Structure and Function of the Human Small Intestinal Microbiota: Current Understanding and Future Directions. In *CMGH* (Vol. 9, Issue 1, pp. 33–45). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2019.07.006>

- Kim, S., Covington, A., & Pamer, E. G. (2017). The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. In *Immunological Reviews* (Vol. 279, Issue 1, pp. 90–105). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/imr.12563>
- Koenig, J. E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A. D., Stombaugh, J., Knight, R., Angenent, L. T., & Ley, R. E. (2011). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(SUPPL. 1), 4578–4585. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107>
- Krause, K. M., Serio, A. W., Kane, T. R., & Connolly, L. E. (2016). Aminoglycosides: An overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *6*(6). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027029>
- Krych, L., Hansen, C. H. F., Hansen, A. K., van den Berg, F. W. J., & Nielsen, D. S. (2013). Quantitatively Different, yet Qualitatively Alike: A Meta-Analysis of the Mouse Core Gut Microbiome with a View towards the Human Gut Microbiome. *PLoS ONE*, *8*(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062578>
- La Fata, G., Weber, P., & Mohajeri, M. H. (2018). Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. In *Probiotics and Antimicrobial Proteins* (Vol. 10, Issue 1, pp. 11–21). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9322-6>
- Lau, C. S., & Chamberlain, R. S. (2016). Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of General Medicine*, *9*, 27–37. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S98280>
- Lee, K. H., Song, Y., Wu, W., Yu, K., & Zhang, G. (2020). The gut microbiota, environmental factors, and links to the development of food allergy. *Clinical and Molecular Allergy*, *18*(1). <https://doi.org/10.1186/s12948-020-00120-x>
- Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, *444*(7122), 1022–1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>
- Li, M., Wang, M., & Donovan, S. M. (2014). Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders. *Seminars in Reproductive Medicine*, *32*(1), 74–86. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361825>

- Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K., & Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. In *Nature* (Vol. 489, Issue 7415, pp. 220–230). <https://doi.org/10.1038/nature11550>
- Mazmanian, S. K., Cui, H. L., Tzianabos, A. O., & Kasper, D. L. (2005). An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*, *122*(1), 107–118. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.007>
- Miller, S. I. (2016). Antibiotic Resistance and Regulation of the Gram-Negative Bacterial Outer Membrane Barrier by Host Innate Immune Molecules. *MBio*, *7*(5). <https://doi.org/10.1128/mBio.01541-16>
- Mingeot-Leclercq, M. P., Glupczynski, Y., & Tulkens, P. M. (1999). Aminoglycosides: Activity and resistance. In *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (Vol. 43, Issue 4, pp. 727–737). American Society for Microbiology (ASM). <https://doi.org/10.1128/aac.43.4.727>
- Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. In *Clinical Journal of Gastroenterology* (Vol. 11, Issue 1, pp. 1–10). Springer Tokyo. <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>
- Nishiyama, K., Sugiyama, M., & Mukai, T. (2016). Adhesion Properties of Lactic Acid Bacteria on Intestinal Mucin. *Microorganisms*, *4*(3), 34. <https://doi.org/10.3390/microorganisms4030034>
- Oates, J. A., Wood, A. J. j., Donowitz, G. R., & Mandell, G. L. (1988). Beta-Lactam Antibiotics. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 318, Issue 8, pp. 490–500). StatPearls Publishing. <https://doi.org/10.1056/NEJM198802253180806>
- Pham, T. D. M., Ziora, Z. M., & Blaskovich, M. A. T. (2019). Quinolone antibiotics. In *MedChemComm* (Vol. 10, Issue 10, pp. 1719–1739). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c9md00120d>
- Qi, X., Lin, W., Ma, M., Wang, C., He, Y., He, N., Gao, J., Zhou, H., Xiao, Y., Wang, Y., & Zhang, P. (2016). Structural basis of rifampin inactivation by rifampin phosphotransferase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *113*(14), 3803–3808. <https://doi.org/10.1073/pnas.1523614113>

- Rajilić-Stojanović, M., & de Vos, W. M. (2014). The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiology Reviews*, *38*(5), 996–1047.
<https://doi.org/10.1111/1574-6976.12075>
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G., Gasbarrini, A., & Mele, M. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, *7*(1), 14.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- Robertson, B. D. (2008). Rifampin. In *Tuberculosis* (Vol. 88, Issue 2, pp. 151–154). Churchill Livingstone. [https://doi.org/10.1016/S1472-9792\(08\)70024-6](https://doi.org/10.1016/S1472-9792(08)70024-6)
- Ruiz, L., Margolles, A., & Sánchez, B. (2013). Bile resistance mechanisms in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 4, Issue DEC). Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00396>
- Samuel, B. S., Hansen, E. E., Manchester, J. K., Coutinho, P. M., Henrissat, B., Fulton, R., Latreille, P., Kim, K., Wilson, R. K., & Gordon, J. I. (2007). Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacter smithii* to the human gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(25), 10643–10648.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0704189104>
- Sanz, Y., Santacruz, A., & Gauffin, P. (2010). Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *Proceedings of the Nutrition Society*, *69*(3), 434–441.
<https://doi.org/10.1017/S0029665110001813>
- Sauvage, E., & Terrak, M. (2016). Glycosyltransferases and transpeptidases/penicillin-binding proteins: Valuable targets for new antibacterials. In *Antibiotics* (Vol. 5, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/antibiotics5010012>
- Schlünzen, F., Zarivach, R., Harms, J., Bashan, A., Tocilj, A., Albrecht, R., Yonath, A., & Franceschi, F. (2001). Structural basis for the interaction of antibiotics with the peptidyl transferase centre in eubacteria. *Nature*, *413*(6858), 814–821.
<https://doi.org/10.1038/35101544>
- Scourboutakos, M. J., Franco-Arellano, B., Murphy, S. A., Norsen, S., Comelli, E. M., & L'Abbé, M. R. (2017). Mismatch between probiotic benefits in trials versus food products. *Nutrients*, *9*(4). <https://doi.org/10.3390/nu9040400>

- Shi, L. H., Balakrishnan, K., Thiagarajah, K., Mohd Ismail, N. I., & Yin, O. S. (2016). Beneficial properties of probiotics. *Tropical Life Sciences Research*, 27(2), 73–90.
<https://doi.org/10.21315/tlsr2016.27.2.6>
- Shori, A. B. (2017). Microencapsulation Improved Probiotics Survival During Gastric Transit. In *HAYATI Journal of Biosciences* (Vol. 24, Issue 1, pp. 1–5). Institut Pertanian Bogor.
<https://doi.org/10.1016/j.hjb.2016.12.008>
- Smilack, J. D. (1999). Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mayo Clinic Proceedings*, 74(7), 730–734. <https://doi.org/10.4065/74.7.730>
- Stewart, C. J., Ajami, N. J., O'Brien, J. L., Hutchinson, D. S., Smith, D. P., Wong, M. C., Ross, M. C., Lloyd, R. E., Doddapaneni, H. V., Metcalf, G. A., Muzny, D., Gibbs, R. A., Vatanen, T., Huttenhower, C., Xavier, R. J., Rewers, M., Hagopian, W., Toppari, J., Ziegler, A. G., ... Petrosino, J. F. (2018). Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*, 562(7728), 583–588. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0617-x>
- Storm, D. R. (1974). Mechanism of Bacitracin Action: A Specific Lipid-Peptide Interaction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 235(1 Mode of Actio), 387–398.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1974.tb43278.x>
- Tan, S. Y., & Tatsumura, Y. (2015). Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. In *Singapore Medical Journal* (Vol. 56, Issue 7, pp. 366–367). Singapore Medical Association. <https://doi.org/10.11622/smedj.2015105>
- Tanaka, S., Kobayashi, T., Songjinda, P., Tateyama, A., Tsubouchi, M., Kiyohara, C., Shirakawa, T., Sonomoto, K., & Nakayama, J. (2009). Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 56(1), 80–87. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2009.00553.x>
- Tauchi, H., Yahagi, K., Yamauchi, T., Hara, T., Yamaoka, R., Tsukuda, N., Watanabe, Y., Tajima, S., Ochi, F., Iwata, H., Ohta, M., Ishii, E., Matsumoto, S., & Matsuki, T. (2019). Gut microbiota development of preterm infants hospitalised in intensive care units. *Beneficial Microbes*, 10(6), 641–651. <https://doi.org/10.3920/BM2019.0003>

- Tobergte, D. R., & Curtis, S. (2013). Probiotics (Biology, Genetics and Health Aspects). In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53, Issue 9).
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Todar, K. (2012). Antimicrobial Agents in the Treatment of Infectious Disease. [online].
Todar's Online Textbook of Bacteriology, 2012 [cit. 24.4.2020] Dostupné z:
<http://textbookofbacteriology.net/antimicrobial.html>
- Trimble, M. J., Mlynářčík, P., Kolář, M., & Hancock, R. E. W. (2016). Polymyxin: Alternative mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(10). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025288>
- Turnbaugh, P. J., & Gordon, J. I. (2009). The core gut microbiome, energy balance and obesity. *The Journal of Physiology*, 587(17), 4153–4158.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.174136>
- Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunencko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., Sogin, M. L., Jones, W. J., Roe, B. A., Affourtit, J. P., Egholm, M., Henrissat, B., Heath, A. C., Knight, R., & Gordon, J. I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 457(7228), 480–484. <https://doi.org/10.1038/nature07540>
- Ubeda, C., & Pamer, E. G. (2012). Antibiotics, microbiota, and immune defense. In *Trends in Immunology* (Vol. 33, Issue 9, pp. 459–466). NIH Public Access.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2012.05.003>
- Vaarala, O. (2012). Gut microbiota and type 1 diabetes. In *Review of Diabetic Studies* (Vol. 9, Issue 4, pp. 251–259). Society for Biomedical Diabetes Research.
<https://doi.org/10.1900/RDS.2012.9.251>
- Vázquez-Laslop, N., & Mankin, A. S. (2018). How Macrolide Antibiotics Work. In *Trends in Biochemical Sciences* (Vol. 43, Issue 9, pp. 668–684). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.06.011>
- Wu, H. J., & Wu, E. (2012). The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. In *Gut Microbes* (Vol. 3, Issue 1, p. 4). Landes Bioscience.
<https://doi.org/10.4161/gmic.19320>

- Yatsunenکو, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R. N., Anokhin, A. P., Heath, A. C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J. G., Lozupone, C. A., Lauber, C., Clemente, J. C., Knights, D., ... Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. In *Nature* (Vol. 486, Issue 7402, pp. 222–227). NIH Public Access.
<https://doi.org/10.1038/nature11053>
- Yocum, R. R., Waxman, D. J., Rasmussen, J. R., & Strominger, J. L. (1979). Mechanism of penicillin action: Penicillin and substrate bind covalently to the same active site serine in two bacterial D-alanine carboxypeptidases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 76(6), 2730–2734.
<https://doi.org/10.1073/pnas.76.6.2730>
- Yu, Z., Qin, W., Lin, J., Fang, S., & Qiu, J. (2015). Antibacterial Mechanisms of Polymyxin and Bacterial Resistance. *BioMed Research International*, 2015.
<https://doi.org/10.1155/2015/679109>
- Zeng, X., & Lin, J. (2013). Beta-lactamase induction and cell wall metabolism in Gram-negative bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 4(MAY), 128.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00128>
- Zhang, S., Chen, D. C., & Chen, L. M. (2019). Facing a new challenge: The adverse effects of antibiotics on gut microbiota and host immunity. In *Chinese Medical Journal* (Vol. 132, Issue 10, pp. 1135–1138). Lippincott Williams and Wilkins.
<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000245>