

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Zoologie

Studijní obor: Zoologie



Mgr. Barbora Bendová

**Analýza střevní mikrobioty v různých částech trávicího traktu u vybraných
zástupců rodu *Mus* z pohledu životního stylu, genetické příbuznosti a sociálních
vztahů**

**Analysis of the gut microbiota in selected representatives of the genus *Mus* in
different gut sections from the perspective of lifestyle, genetic relatedness and
social relationships**

Disertační práce

Vedoucí práce: Mgr. Jakub Kreisinger, Ph.D.

Praha, 2025

Obsah

Obsah.....	2
Prohlášení	4
Podíl na publikacích	5
Poděkování	6
Abstrakt	7
Abstract	8
1. Úvod	9
1.1. Střevní mikrobiota a její význam v ekologii, evoluci a medicíně	10
1.1.1. Jak střevní mikrobiota ovlivňuje svého hostitele	11
1.1.2. Faktory ovlivňující složení střevní mikrobioty	12
1.1.3. Přenos střevní mikrobioty mezi hostiteli	17
1.1.4. Střevní mikrobiota a evoluce.....	19
1.2. Evoluce, ekologie a genetická variabilita rodu <i>Mus</i>	21
1.2.1. Myš panonská.....	21
1.2.2. Myš domácí	22
1.3. Myš jako laboratorní model pro výzkum střevní mikrobioty.....	24
1.3.1. Laboratorní kmeny	24
1.3.2. Laboratorní modely s upravenou střevní mikrobiotou	25
1.3.3. Přirozenější střevní mikrobiota.....	26
1.4. Zasazení předkládané práce do kontextu dosavadního poznání.....	27
2. Cíle práce.....	30
3. Diskuse	31
3.1. Taxonomické složení střevní mikrobioty	31
3.1.1. Střevní bakterie (bakteriom).....	31
3.1.2 Střevní houby (mykobiom)	32
3.2. Vliv synantropního a divokého způsobu života na složení a diverzitu GM (střevních bakterií)	33
3.3. Složení a diverzita mikrobioty napříč trávicím traktem	34
3.4. Rozdíly mezi poddruhy (<i>M. m. musculus</i> a <i>M. m. domesticus</i>).....	37
3.5. Vliv genetické příbuznosti a sociálních kontaktů na střevní mikrobiotu.....	38
3.6. Podobnosti střevní mikrobioty potomků a jejich rodičů a jejich proměnlivost v čase	41
4. Závěr.....	42
5. Použitá literatura.....	44
Přehled pojmů a zkratk	64
Publikace	65

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně a uvedla jsem všechny použité informační zdroje a literaturu. Žádná část této práce nebyla použita k získání jiného akademického titulu. Na všech publikacích, které jsou součástí mé disertační práce, se podílelo více spoluautorů, a můj podíl je u každé z nich uveden.

V Praze dne 3. února 2025



Podíl na publikacích

[PUBLIKACE A]

Bendová, B., Piálek, J., Ďureje, L., Schmiedová, L., Čížková, D., Martin, J.-F. a Kreisinger, J. 2020. How being synanthropic affects the gut bacteriome and mycobiome: comparison of two mouse species with contrasting ecologies. - BMC Microbiology 20: 194.

B. Bendová provedla laboratorní analýzu, podílela se bioinformatickým a statistickým zpracování dat, napsala první verzi manuskriptu, a podílela se i na všech dalších revizích a úpravách textu.

Mgr. Jakub Kreisinger, Ph.D.



[PUBLIKACE B]

Bendová, B., Mikula, O., Vošlajerová Bímová, B., Čížková, D., Daniszová, K., Ďureje, L., Hiadlovská, Z., Macholán, M., Martin, J.-F., Piálek, J., Schmiedová, L. a Kreisinger, J. 2022. Divergent gut microbiota in two closely related house mouse subspecies under common garden conditions. - FEMS Microbiology Ecology 98: fiac078.

B. Bendová provedla laboratorní analýzu, podílela se na analýze dat, napsala první verzi manuskriptu, a podílela se i na všech dalších revizích a úpravách textu.

Mgr. Jakub Kreisinger, Ph.D.



[PUBLIKACE C]

Bendová, B., Bímová, B. V., Čížková, D., Daniszová, K., Ďureje, L., Hiadlovská, Z., Macholán, M., Piálek, J., Schmiedová, L. a Kreisinger, J. 2024. The strength of gut microbiota transfer along social networks and genealogical lineages in the house mouse. - FEMS Microbiology Ecology 100: fiac075.

B. Bendová provedla laboratorní analýzu, podílela se bioinformatickým a statistickým zpracování dat, a na všech revizích a úpravách manuskriptu.

Mgr. Jakub Kreisinger, Ph.D.



Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala mnoha lidem, bez nichž by tato práce nevznikla. Začnu trochu netradičně poděkováním Hance Velové (tehdy Bainové), která zrealizovala moji zprvu nesmělou úvahu o doktorském studiu na základě mého zájmu o molekulárně-genetické laboratorní metody a domluvila mi schůzku s mým tehdy budoucím školitelem. Jemu, Jakubu Kreisingerovi, patří můj největší dík. Předně děkuji za možnost objevit tajemství myší střevní mikrobioty, dále za studijní i pracovní zázemí a mnohé cenné zkušenosti v laboratoři i počítačem. Během studia mi byl ochotným rádcem a podporovatelem i odborným vedoucím.

Můj další velký dík patří Lucii Schmiedové, která mi byla nejen skvělou dlouholetou kolegyní a inspirací během studia, ale s Hanou Pinkasovou, jíž také patří můj dík, i kamarádkou a týmovou spolupracovnicí při našich laboratorních maratonech příprav sekvenačních knihoven. Dagmar Čížkové bych moc ráda poděkovala za mnohé cenné rady ať už v laboratoři či při tvorbě publikací. Dále bych chtěla poděkovat Janu Kubovčiakovi z našeho zoologicko-mikrobiologického týmu a dále všem bývalým kolegům ÚBO AV ČR v detašovaném pracovišti ve Studenci za vytvoření přátelského pracovního prostředí. Speciální poděkování pak patří Ludovítu Ďurejmu, Barboře Vošlajerové Bímové, Kristině Daniszové, Zuzaně Hiadlovské, Miloši Macholánovi a Jaroslavu Piálkovi za poskytnutí vzorků z common garden experimentu a spolupráci na publikacích, za niž bych ráda poděkovala i Ondřeji Mikulovi. Vedoucí studenecké laboratoře, Anně Bryjové, pak děkuji za možnost využití laboratoře pro práci na mém projektu a za laskavou ochotu s čímkoliv poradit.

V neposlední řadě děkuji mým současným kolegyním Štěpánce Hrdé a Blance Hamplové z Core Genomics facility PšF UK v Biocevu a mým dalším kolegyním a kolegům z ÚDMP 1. LF UK za podporu při dokončování práce. Své rodině a přátelům bych ráda poděkovala za podporu během studia. Závěrem patří můj velký dík Pavlu Pipkovi za podporu během studia a zejména při dokončování práce a všem zde jmenovaným děkuji za motivaci, že jsem to nevzdala a práci dokončila.

Za finanční podporu mého doktorského projektu děkuji Univerzitě Karlově, v rámci projektu GA UK (č. 1501218) a projektů Specifického vysokoškolského výzkumu (č. 260571/2020, 260571/2021 a 260684/2023), dále GA ČR (č. 18-17796Y a P506/11/1792) a dále projektu INTER-MICRO (č. CZ.02.01.01/00/22_008/0004597). Dále bych chtěla poděkovat Borisi Tichému a Filipu Pardymu z CEITEC MU za spolupráci a osekvenování našich dat.

Výpočetní kapacity (Metacentrum) poskytl projekt „e-Infrastruktura CZ“ (e-INFRA CZ LM2018140) s podporou Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky.

Abstrakt

Gastrointestinální mikrobiota obratlovců (GM) ovlivňuje zdraví a fyziologii hostitele a výrazně formuje jeho fenotyp, včetně znaků souvisejících s fitness. Naopak složení GM je utvářeno genetickým pozadím hostitele, ale také prostředím či sociálním přenosem. Většina poznatků o interakcích mezi GM a hostitelem pochází z výzkumu na laboratorních modelech myši domácí, jejichž mikrobiota je značně odlišná od mikrobioty volně žijících populací tohoto druhu, které jsou v tomto ohledu překvapivě málo prozkoumané. Předkládaná práce se proto věnuje aspektům, které ovlivňují GM myši domácí, konkrétně vlivu synantropie, genetické příbuznosti a sociálních kontaktů, pomocí sekvenování 16S rRNA na platformě Illumina. Složení a diverzita GM u myši domácích (*Mus musculus*) byly zkoumány ve třech částech střeva (ileum, caecum, colon) a za různých ekologických a sociálních podmínek.

Nejprve byla porovnána GM (bakterie i houby) synantropního druhu *M. musculus* a jeho nesyntropního příbuzného *M. spicilegus*. Celkem 11 bakteriálních linií vykazovalo rozdílnou abundanci mezi těmito dvěma hostitelskými druhy. Stojí za pozornost, že *M. spicilegus* měla vyšší bakteriální diverzitu a významně vyšší zastoupení rodu *Oscillospira*, bakteriálního rodu spojovaného s venkovním prostředím a štíhlými zvířaty. To naznačuje, že adaptace na komenzalismus s lidmi vede ke změnám ve složení jejich střevního bakteriálního společenstva. Naopak společenstvo hub u obou druhů vykazovalo nízkou diverzitu a dominoval zde jediný rod – *Kazachstania*.

Dále byla GM zkoumána u dvou poddruhů myši domácí v common garden experimentu. Cho- vem jedinců obou poddruhů za identických podmínek byly eliminovány vlivy stravy, prostředí a vnější mikrobiální expozice, což umožnilo od těchto faktorů oddělit vliv genetické příbuznosti a sociálních interakcí. I přes kontrolované podmínky byly ve všech částech střeva pozorovány konzistentní rozdíly ve složení GM, přičemž hlavním faktorem byly bakterie rodu *Helicobacter*. Zejména dvě varianty *H. ganmani* vykazovaly známky kodivergence se svými hostiteli, což naznačuje, že rozdíly v GM mezi poddruhy nejsou pouhým produktem odlišných ekologických podmínek, ale mohou vyplývat z dlouhodobé koevoluce hostitele a jeho GM. Efekt sociálních interakcí a genetické příbuznosti ovlivňovaly nezávisle podobnost GM, zejména v distálních částech střeva. Efekty přenosu byly výraznější u *M. m. domesticus*, kde jeho strukturovanější sociální a reprodukční síť do jisté míry řídí nerovnoměrnou výměnu mikrobů. Vliv rodičů na GM potomků se s věkem snižoval, což naznačuje, že časná kolonizace mikrobiotou je postupně překryta sociálními a environmentálními faktory.

Výsledky ukazují, že diferenciaci GM u myši domácích není řízena pouze vnějšími podmínkami, ale je také ovlivněna genetickou příbuzností hostitele a sociální strukturou. Tyto poznatky naznačují možnou roli mikrobioty v divergenci poddruhů a zdůrazňují nutnost brát při studiu interakcí mezi hostitelem a mikrobiotou v divokých populacích, stejně jako při porovnávání různých částí gastrointestinálního traktu, v potaz i vliv prostředí.

Abstract

The vertebrate gastrointestinal microbiota (GM) affects host health, physiology, and shapes significantly its host's phenotype, including fitness-related traits. Conversely, GM composition is shaped by host genetics, but also by environment, and inter-individual transmission. Most of the knowledge on GM–host interactions comes from specific pathogen-free models whose microbiota is highly altered compared to free-living populations of this species, which are surprisingly understudied in this respect. In the studies that together form the presented thesis, GM diversity and composition in house mice (*Mus musculus*) was investigated in three gut sections (ileum, caecum, colon) and under different ecological and social conditions, using 16S rRNA sequencing on Illumina.

First, the GM (both bacterial and fungal) of synanthropic *M. musculus* and its non-commensal relative, *M. spicilegus*, was compared. A total of 11 bacterial lineages showed differential abundance between the two host species. Interestingly, *M. spicilegus* harbored a higher bacterial diversity and a significantly higher abundance of *Oscillospira*, a bacterial genus associated with outdoor and lean animals. This suggests that adaptation to commensalism with humans leads to shifts in gut bacterial community composition. In contrast, the fungal communities in both species showed low diversity and were dominated by only one genus – *Kazachstania*.

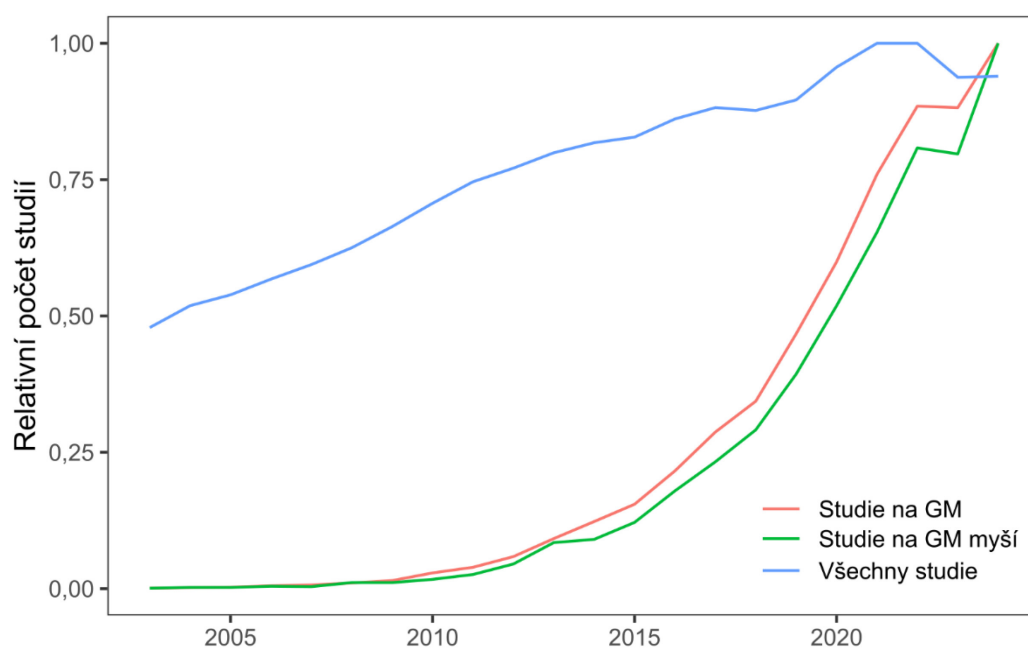
Second, GM in two subspecies of house mice was explored in a common garden experiment. By raising individuals from both subspecies in identical conditions, the confounding effects of diet, habitat, and external microbial exposure were removed, isolating the role of host genetics and social interactions. Despite this controlled environment, consistent differences in GM composition were observed across all gut sections, primarily driven by *Helicobacter* species. Notably, two *H. ganmani* variants exhibited signs of codivergence with their hosts, indicating that subspecies-specific GM differences are not a byproduct of ecological exposure but likely result from long-term host-microbiota coadaptation.

Finally, the common garden setting allowed the assessment of inter-individual transmission within host's social networks. Using social network and pedigree data, it was found that both genetic relatedness and social contact independently shaped GM similarity, particularly in the lower gut. Transmission effects were stronger in *M. m. domesticus*, whose more structured social and reproductive networks likely facilitated microbial exchange. Parental influence on offspring GM diminished with offspring age, suggesting early-life transmission is gradually overridden by social and environmental factors.

The results demonstrate that GM differentiation in house mice is not solely dictated by external conditions but is also shaped by host genetic relatedness and social structure. These findings suggest a potential role of microbiota in subspecies divergence and emphasize the need to control environmental variables when studying host-microbiota interactions in wild populations, as well as comparing different sections of the gastrointestinal tract.

1. Úvod

Předkládaná práce se zabývá střevní mikrobiotou, a to na rozšířeném modelovém organismu biologických i medicínských studií – myších. Studium společenstev střevních mikroorganismů zažívá v posledních letech značný rozmach. Přestože má své základy již v 19. století (Farré-Maduell a Casals-Pascual 2019) a termín střevní mikrobiota (angl. gut microbiota) se poprvé objevil již v roce 1976 (Reyes a Tiedje 1976), teprve rozvoj metod sekvenování nové generace (anglicky next-generation sequencing, NGS) zásadně usnadnil její bližší zkoumání (Ji a Nielsen 2015). Dalším významným milníkem bylo publikování výsledků projektu Human Microbiome (The Human Microbiome Project Consortium 2012a,b). V posledních dvou desetiletích počet studií zabývajících se střevním mikrobiomem prudce stoupá (viz Obrázek 1), a objevují se další a další fascinující souvislosti mezi komenzálními mikroorganismy a jejich hostitelem. Jen od publikování první studie (v roce 2020), která je součástí předkládané práce, jich přibýlo téměř 54 tisíc (zdroj dat: Web of Science, hledaný výraz v „gut microbiota“) a pokud se omezíme jen na střevní mikrobiotu myši („gut microbiota“ AND „mouse“), kterou se práce zabývá, tak téměř 5 tisíc. Předkládaná práce je tedy nutně jen malým, ale snad i tak důležitým příspěvkem k poznání tohoto důležitého a velmi komplexního fenoménu.



Obrázek 1: Počet studií zabývajících se střevní mikrobiotou stoupá v posledních dvaceti letech výrazně rychleji než celkový počet studií (zdroj dat: Web of Science Core collection, stav k 26. lednu 2025). Na ose y je poměr počtu studií vydaných v daném roce vůči maximálnímu počtu.

V následujících úvodních kapitolách nejprve rozeberu, jaký vliv má střevní mikrobiota na svého hostitele (kapitola 1.1.1.), jaké faktory naopak ovlivňují složení střevních společenstev (kapitola 1.1.2.), jak dochází k přenosu střevních společenstev (kapitola 1.1.3.) i nakolik je evoluce střevní mikrobioty a hostitelů svázána (kapitola 1.1.4.). Dále představím v širším kontextu myši druhy, které byly v rámci

této práce zkoumány (kapitola 1.2.), a na závěr roli myši jako laboratorního modelu (kapitola 1.3.). V diskusi následně popíšu, jak tento náš výzkum zapadá do kontextu předchozího výzkumu a v závěru i jaké jsou možné další směry navazujícího výzkumu.

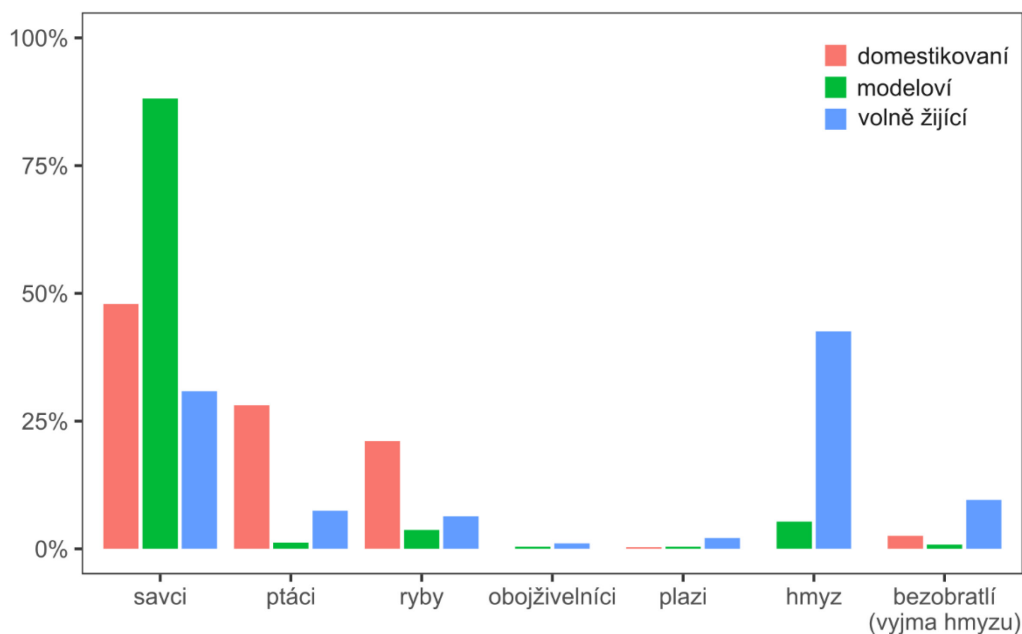
Tři kapitoly, které tvoří jádro práce, jsou jako příloha. Jedná se o jednu studii publikovanou v časopise BMC Microbiology (Bendová et al. 2020 – Publikace A) a dvě publikované v časopise FEMS Microbiology Ecology (Bendová et al. 2022 – Publikace B, Bendová et al. 2024 – Publikace C).

Od doby publikování článků prošla bakteriální taxonomie určitými změnami a pro některé taxony byly zavedeny nové názvy (Oren 2024). V předkládané práci je použita bakteriální taxonomie, která byla aktuální v době publikování prvních dvou článků. Pro lepší porovnatelnost s předchozími studiemi se tak držím členění, které je dnes v některých případech již zastaralé (např. kmen Firmicutes je dnes klasifikován Bacillota (Parks et al. 2022)).

1.1. Střevní mikrobiota a její význam v ekologii, evoluci a medicíně

Trávicí trakt obratlovců včetně člověka je po celé své délce kolonizován mikrobiálními společenstvy, které tvoří především bakterie, ale také mikroskopické houby a jiná eukaryota, archea či viry (Clemente et al. 2012, Vemuri et al. 2020), a která jsou souhrnně označována jako tzv. gastrointestinální či střevní mikrobiota (z anglického gut microbiota, dále GM), případně jako střevní mikrobiom. Intenzivní výzkum GM (Thompson et al. 2017, The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium 2019) postupně odhalil její nezastupitelnou roli v životě hostitele v mnoha oblastech.

Hlavní podíl na výzkumu střevní mikrobioty mají studie na bakteriích, zatímco ostatní kategorie byly dosud zkoumány podstatně méně. V metastudii vědecké literatury o střevní mikrobiotě živočichů (obratlovců i bezobratlých; viz Obrázek 2) z let 2009–2016, kterou provedli Pascoe et al. (2017), se všech 650 publikací zabývalo bakteriemi a celkově jen cca 12 % navíc zkoumalo jinou její složku. Přestože je střevní mikrobiota tvořena především bakteriemi, jsou její další komponenty také důležitou součástí, jelikož podobně jako bakterie prostřednictvím funkčních interakcí s hostitelem i dalšími skupinami významným způsobem ovlivňují nejen fyziologii hostitele, ale též komunity celého střevního společenstva (Cao et al. 2022, Mafra et al. 2022, Zhang et al. 2022, Gerrick et al. 2024, Huang et al. 2024). Je zajímavé, že navzdory dosavadnímu intenzivnímu výzkumu myši domácí a její bakteriální složky střevní mikrobioty včetně rozšiřujícího se zájmu o studium střevní mikrobioty v její přirozené podobě, je střevní mykobiom volně žijících myších populací stále téměř neprozkoumaný. V předkládané práci se proto kromě bakteriální složky věnuji i střevnímu mykobiomu.



Obrázek 2: Procentuální zastoupení 650 studií zabývajících se výzkumem střevní mikrobioty u živočichů (obratlovců i bezobratlých) mezi lety 2009 a 2016, rozdělené do tří skupin: domestikovaní (červeně), modeloví (zeleně) a volně žijící (modře). Pro každou skupinu je součet procentuálního zastoupení všech studií na všech zkoumaných taxonech 100 %. Převezato s úpravami z Pascoe et al. (2017).

1.1.1. Jak střevní mikrobiota ovlivňuje svého hostitele

Střevní mikrobiota má zásadní vliv na hostitelovu fyziologii a metabolismus (Nicholson et al. 2012, Sommer a Bäckhed 2013), dále na imunitu (Hooper et al. 2012), kdy již od raných fází ontogeneze přispívá ke správnému vývoji imunitního systému (Martin et al. 2010, Laukens et al. 2016) a podílí se rovněž na správném vývoji a morfogenezi nejen trávicího traktu, ale i dalších orgánů (Heijtz et al. 2011, Sjögren et al. 2012, Sommer a Bäckhed 2013) a ovlivňuje též nervový systém a chování (Heijtz et al. 2011, Cryan et al. 2019). Střevní mikrobiota poskytuje hostiteli i mnoho dalších benefitů, například v podobě zvýšené efektivity trávení či získávání živin z takových typů potravy, u nichž by toho sám nebyl schopen – typicky např. rostlinné celulózy (Karasov a Douglas 2013) nebo rostlin chráněných toxickými sekundárními metabolity (Suzuki 2017) – což může hostiteli umožnit i expanzi do nových ekologických nik (Janson et al. 2008, Feldhaar 2011), dále syntézy vitamínů (LeBlanc et al. 2013), přirozené (prostým obsazením prostoru vhodného pro kolonizaci) i aktivní (prostřednictvím imunitního systému) ochrany proti patogenům (Earle et al. 2015, Donaldson et al. 2016, Pickard et al. 2017, Hedblom et al. 2018, Debray et al. 2022). Minimálně v případě myši se pak GM podílí i na zdravém vývoji placenty (Lopez-Tello et al. 2022, Pronovost et al. 2023).

Narušení přirozené rovnováhy těchto společenstev (např. změna jejich složení, početnosti jednotlivých druhů či kmenů, celkové druhové bohatosti nebo rozmístění v rámci trávicího traktu) bývá

označováno jako dysbióza a může mít za následek vážné imunitní a metabolické poruchy, potažmo větší náchylnost k osídlení patogenními mikroby (Martinez-Medina et al. 2014), což může mít negativní vliv na zdraví a fitness hostitele (Rosshart et al. 2019). U člověka či zvířecích laboratorních modelů pak bývá dysbióza střevní mikrobioty asociována s celou řadou onemocnění, zejména pak se zánětlivými gastrointestinálními onemocněními, jako je Crohnova choroba či syndrom dráždivého střeva, ale též např. s alergiemi, astmatem či obezitou (Ley et al. 2006, Carding et al. 2015, Gomaa 2020, Kamareddine et al. 2020).

1.1.2. Faktory ovlivňující složení střevní mikrobioty

Kromě toho, že střevní mikrobiota ovlivňuje významným způsobem svého hostitele, je naopak sama ovlivňována mnoha různými faktory. Mezi ty hlavní patří genetická výbava hostitele, jeho sociální kontakty a dále environmentální faktory, jako je především potrava či okolní prostředí, jemuž je hostitel vystaven (Ley et al. 2008, Benson et al. 2010, Muegge et al. 2011, Rothschild et al. 2018, Sarkar et al. 2020). Součinnost všech těchto faktorů vytváří značnou interindividuální variabilitu ve složení střevní mikrobioty v rámci jednoho druhu nebo populace (Benson et al. 2010).

Genotyp hostitele

Genotyp hostitele se účastní zejména utváření střevního mikrobiálního společenstva (Fan et al. 2020) a dále jeho udržování v čase (Chen et al. 2021). Prostřednictvím interakcí variant genů hostitele s jeho imunitním systémem vzniká vnitřní regulační mechanismus, který má zajišťovat, aby se ze všech mikroorganismů přicházejících do trávicího traktu jen ti žádoucí stali součástí trvalého mikrobiálního společenstva daného jedince. Studie na laboratorních myších, konkrétně křížencích dvou inbredních kmenů, ukázala, že některé úseky genomu regulují jednotlivé taxony bakterií, zatímco jiné ovlivňují celá společenstva (Benson et al. 2010). Efekt genotypu hostitele byl odhalen i u volně žijící populace myši domácí, kde bylo identifikováno 20 genů asociovaných s diverzitou a složením střevní mikrobioty, přičemž některé z nich se podílejí na imunitních funkcích hostitele (Suzuki et al. 2019).

Avšak efekt tohoto regulačního mechanismu nemusí být pro jedince vždy prospěšný. Pokud dojde vlivem genetické mutace k narušení rovnováhy mezi genotypem hostitele a jeho střevní mikrobiotou, může změna na úrovni střevního mikrobiálního společenstva vyvolat některá onemocnění a mít tak zásadní vliv na fitness hostitele (Bubier et al. 2021). U některých patofyziologických problémů tak mohou být jejich fenotypové projevy způsobeny pozměněnou funkční strukturou střevní mikrobioty hostitele (např. Turnbaugh et al. 2006, Turnbaugh et al. 2008), způsobenou genotypem (Bubier et al. 2021). Např. u diabetu 1. typu může střevní mikrobiota ovlivňovat jeho rozvoj. U NOD (z angl. Non-Obese Diabetic) myši s neaktivním genem kódujícím MyD88 protein se diabetes neprojevil u SPF jedinců (laboratorní model s mikrobiotou preventivně zbavenou patogenů), ale u germ-free myši bez

mikrobioty ano. Kolonizace těchto myší specifickým mikrobiálním společenstvem zmírnila průběh onemocnění (Wen et al. 2008).

Interakce mezi střevním mikrobiomem a genetickou predispozicí může ovlivnit i rozvoj autoimunitních onemocnění centrálního nervového systému. Ve studii na myších s různou vnímavostí k experimentální autoimunitní encefalomyelitidě (EAE) vedla transplantace mikrobiomu z rezistentního myšího kmene, odvozeného z divoké populace, do senzitivních myší laboratorního původu k horšímu průběhu onemocnění u druhé skupiny; podobně negativní efekt měla i kolonizace bakteriemi *Lactobacillus reuteri* (Montgomery et al. 2020).

Odlišná střevní mikrobiota však může být u jedinců s konkrétním typem geneticky podmíněného onemocnění až jeho následným projevem, např. u familiární středomořské horečky (Khachatryan et al. 2008), zánětlivé onemocnění způsobené jednobodovou mutací a projevující se změnou jak ve složení, tak v druhové bohatosti střevní mikrobioty (Khachatryan et al. 2008), či nealkoholické steatohepatitidy (Xie et al. 2016).

Potrava

U savců bylo pozorováno, že u druhů s podobnou potravní specializací dochází ke konvergenci složení střevní mikrobioty, a to i u zástupců fylogeneticky vzdálenějších, a tedy geneticky odlišnějších skupin (Ley et al. 2008, Muegge et al. 2011, Delsuc et al. 2014, Amato et al. 2019). Z dosavadního výzkumu také vyplývá, že u druhů s podobnou potravní specializací konverguje složení jejich střevních bakterií spíše na úrovni vyšších taxonomických skupin (kmen, třída), naopak s fylogenezí hostitele lze spíše asociovat bakteriální složení na úrovni nižších taxonů (čeleď, rod; Nishida a Ochman 2018, Groussin et al. 2017). Značné rozdíly ve střevních mikrobiálních společenstvích byly prokázány mezi masožravci, všežravci a býložravci (Ley et al. 2008, Muegge et al. 2011), ale i v rámci těchto tří skupin byly pozorovány rozdíly v závislosti na typu potravy. Aby mohl hostitel získávat živiny z některých pro něj jinak nestrávitelných složek potravy, umožňují mu konkrétní bakterie adaptaci na daný typ potravy a vznikají tak konvergence mikrobiálních společenstev v závislosti na potravních specializacích (Delsuc et al. 2014, Karasov a Douglas 2013). Střevní mikrobiota se v závislosti na potravě může měnit i daleko dynamičtěji v čase, např. u některých zvířat během sezóny (Ren et al. 2017, Fu et al. 2021), ale i u lidí – lovců a sběračů (Smits et al. 2017), přičemž změny mohou nastat už po prvním dni od přechodu na jinou stravu (David et al. 2014). Vliv stravy tak může mít vliv nejen na celé společenstvo, ale může působit i lokálně a může mít i negativní dopad, jako např. tzv. „západní strava“ (angl. western diet) – strava západních lidských společností, chudá na vlákninu, zato bohatá na tuky a jednoduché karbohydráty – přispívá mimo jiné ke ztenčení mukózní vrstvy střevní stěny či dokonce k jejímu narušení a zvýšení propustnosti a tím i k vyšší náchylnosti k zánětlivým onemocněním a k osídlení patogenními mikroby (Martinez-Medina et al. 2014, Agus et al. 2016, Las Heras et al. 2022). Studie na myších dokonce ukázala, že po několika generacích může v populaci vlivem ochuzené potravy dojít k „vymření“ některých bakteriálních linií (Sonnenburg et al. 2016).

Prostředí a antropogenní vlivy

Neméně významným faktorem, který má vliv na složení střevní mikrobioty, je prostředí obývané hostitelem, které může v některých případech i zastínit mikrobiotu sdílenou hostiteli na základě jejich genetické příbuznosti, a to zejména je-li tato příbuznost v rámci jednoho druhu (Rothschild et al. 2018). U výzkumu střevní mikrobioty na divokých populacích může mít významný efekt i geografie, kdy jedinci ze vzdálenějších lokalit mohou mít rozdílnější složení mikrobioty (Linnenbrink et al. 2013, Čížková et al. 2024). Významný vliv na střevní mikrobiotu však může mít i životní strategie hostitele či umělé prostředí, obojí související s člověkem.

U zvířat známe různé formy soužití s člověkem od úplné nezávislosti na jeho existenci až po stav, kdy člověk řídí zvířecí biologii (např. hospodářská zvířata či laboratorní modely). Některé druhy či jejich populace jsou člověkem chovány v zajetí s různým stupněm změny prostředí v porovnání s jejich přirozeným habitatem (např. zoologické zahrady či safari parky), jiné byly člověkem ochočeny a domestikovány, což mělo zásadní vliv na jejich genotyp i fenotyp (Ahmad et al. 2020).

U střevní mikrobioty bylo zjištěno, že se značně liší u zvířat chovaných v zajetí včetně domestikantů v porovnání s mikrobiotou divoce žijících populací (McKenzie et al. 2017, Metcalf et al. 2017, Reese et al. 2021). Zde může být jedním z významných faktorů způsobujících změny ve střevní mikrobiotě opět potrava. Např. u křečků bělohrdých (*Neotoma albigula*, Martínez-Mota et al. 2020) i bělo-nohých (*Peromyscus leucopus*, van Leeuwen et al. 2020) krmení „přirozenou stravou“ výrazně zmírnilo ztrátu bakteriálních společenstev ve srovnání s komerčním krmivem. U primátů chovaných v zoo se pak vlivem stravy jejich střevní mikrobiota přibližuje mikrobiotě moderních lidí (Clayton et al. 2016). Pobyt zvířat v zajetí také vede ke zvýšenému kontaktu s člověkem a jinými živočichy, kterým by za normálních okolností ve volné přírodě nebyla vystavena, včetně s nimi asociovaných patogenů (Morgan 2008). Současně jsou v zajetí držena zvířata vystavena menšímu spektru přirozených substrátů, což snižuje rozmanitost mikroorganismů, s nimiž tato zvířata mohou přijít do kontaktu (Williams et al. 2018).

I některá zvířata, která zůstala žít volně v přírodě, si vytvořila s člověkem různě blízký vztah, což mohlo jejich fenotyp také v různé míře ovlivnit (Hendry et al. 2008). U některých druhů to vyústilo v komenzální vztah s člověkem, díky němuž se jim povedlo rozšířit mimo svůj původní areál výskytu, jako např. u myši domácí či kočky divoké (Driscoll et al. 2009, Cucchi et al. 2012, Hu et al. 2014), byť u kočky se jedná nikoli o původní divokou formu, ale zdivočelé kočky domácí. U koček, psů či myší stál pravděpodobně komenzalismus na začátku jejich cesty k domestikaci (Boursot et al. 1993, Driscoll et al. 2009, Hu et al. 2014). Studie, která osekvenovala genom psů a vlků, odhalila např. skupinu genů, které mají klíčovou roli v trávení škrobu a metabolismu tuků, a které současně vykazovaly signály selekce (Axelsson et al. 2013). Nové adaptace na změnu potravy u předků některých dnešních domácích zvířat v porovnání s jejich tehdejšími divokými příbuznými tak mohly mít zásadní vliv i na vývoj jejich střevní mikrobioty.

Významné rozdíly byly zaznamenány též mezi střevní mikrobiotou laboratorních a divokých myší (Kreisinger et al. 2014, Rosshart et al. 2019, Bowerman et al. 2021, Hanski et al. 2024), přestože podle některých výzkumů si střevní mikrobiota může udržet svůj divoký charakter až po 10 generací inbredního křížení (Moeller et al. 2018). Střevní mikrobiom laboratorních myší se vyvíjel daleko rychleji než u divokých populací a probíhal v umělém desinfikovaném prostředí bez možnosti kontaktu s řadou důležitých mikroorganismů (Rosshart et al. 2017). Sprockett et al. (2024), kteří zkoumali kofylogenezi (viz kapitola 1.1.4. Střevní mikrobiota a evoluce) střevní mikrobioty a hostitele u křečků rodu *Peromyscus*, zjistili, že laboratorní jedinci si zachovali bakteriální linie, které se kodiversifikovaly s druhy hlodavců po dobu více než 25 milionů let. Zároveň ale zjistili, že u laboratorních jedinců tyto kodiversifikující linie zaznamenaly během uplynulých přibližně 120 let v chovech zvýšenou akumulaci genetické zátěže, konkrétně zvýšenou rychlost fixace nesynonymních mutací v celém genomu, což ukazuje na zrychlený genetický drift ve srovnání s blízce příbuznými liniemi divoké střevní mikrobioty i ve srovnání s nekodiversifikujícími bakteriálními liniemi. Kromě toho bývá laboratorním zvířatům mikrobiota i cíleně odstraňována (částečně či úplně, viz kapitola 1.3.2. Laboratorní modely s upravenou střevní mikrobiotou), což samo vytváří její pozměněný charakter (Thomson et al. 2022).

Prostředí v různých částech trávicího traktu

Různé oblasti trávicího traktu se vyznačují odlišnými abiotickými (např. hodnotou pH, množstvím kyslíku) a biotickými podmínkami (např. různými vlastnostmi substrátů, množstvím žlučových kyselin, živin či některých vylučovaných proteinů), což už samo o sobě umožňuje rozdělení mikrobů do těchto oblastí dle jejich životních strategií či omezení (Laukens et al. 2016, Friedman et al. 2018, Lee et al. 2022). Vliv mohou mít i tolerující imunitní buňky, které jsou do značné míry závislé na genotypu hostitele.

U savců, z nichž se převážná většina adaptovala na konzumaci rostlinné potravy, můžeme najít anatomická přizpůsobení trávicí soustavy podle toho, ve které její části tráví velké objemy této rostlinné potravy za pomoci anaerobních bakterií, které jim tuto potravu pomáhají fermentovat (Collinder et al. 2003, Ley et al. 2008, Karasov a Douglas 2013). Na základě toho lze rozdělit savce na dvě skupiny – ty, co tráví potravu v přední (tzv. foregut fermenters), a na ty, co v zadní části trávicího traktu (tzv. hindgut fermenters; Collinder et al. 2003). U skupin, jako jsou např. přežvýkavci, došlo k extenzi přední části traktu ve formě rozdělení žaludku na více segmentů a zbytnění některých z nich (bachelor), kde probíhá hlavní část fermentace, zatímco u jiných skupin, jako jsou např. koně či hlodavci, došlo k rozšíření zadní části trávicího traktu, především pak ke zvětšení slepého střeva do podoby velké komory, a fermentace potravy je soustředěna zejména sem. Na základě tohoto rozdělení se tak bakterie s vyšší tolerancí ke kyslíku, jehož gradient u druhé z těchto skupin klesá ve směru peristaltiky, zde nacházejí spíše v přední části trávicího traktu, zatímco anaerobní bakterie obývají především jeho zadní část (Suzuki a Nachman 2016).

Do druhé skupiny se řadí i myši, přestože mají, podobně jako jiní malí hlodavci, jistá omezení kvůli své tělesné velikosti. Kvůli velké spotřebě energie na jednotku hmotnosti a příliš malého prostoru pro vytvoření dostatečně velké fermentační komory dochází k rychlému průchodu potravy trávicí soustavou, která je ale současně na delší fermentaci příliš krátká. Fermentace nestrávených zbytků potravy tak probíhá ve slepém střevě, avšak výsledné živiny nejsou při průchodu krátkým tlustým střevem plně vstřebány, navíc je produkt slepého střeva z velké části tvořen i namnoženou GM. Myši mohou tyto nedostatky kompenzovat konzumací exkrementů (koprofágie), čímž recyklují mikrobiálně zpracované látky, k jejichž stravení pomocí enzymů dojde ve druhém kole v přední části trávicího traktu (v žaludku a tenkém střevě). Kombinací fermentace v zadní části traktu a enzymatického trávení včetně energie a bílkovin z namnožených bakterií v jeho přední části tak mohou maximalizovat využití potravy (Sakaguchi 2003, Collinder et al. 2003, Suzuki a Nachman 2016).

Odlišné podmínky jsou v rámci střeva i v příčném směru. Např. již zmíněný gradient kyslíku klesá také směrem od střevního epitelu, na jehož povrchu najdeme více aerotolerantních bakterií, které tento kyslík spotřebovávají a snižují tak jeho množství uprostřed střeva v jeho lumen (Albenberg et al. 2014). Střevní stěna navíc umožňuje daleko intimnější kontakt s hostitelem než lumen střeva, proto existují funkční rozdíly mezi složením GM přisedlé na slizniční vrstvu a složením GM volně se vyskytující ve střevním obsahu (Sekiřov et al. 2010). Např. tzv. segmentované vláknité bakterie (segmented filamentous bacteria, SFB) jsou vázány na střevní epitel a mohou v interakci s imunitním systémem ovlivňovat likvidaci extracelulárních patogenních bakterií či hub (Hedblom et al. 2018). Mimo to hlen na střevním epitelu neslouží jen jako obrana před patogeny, ale také jako zdroj živin pro zde přisedlé mikroorganismy, což také ovlivňuje jejich druhovou distribuci uvnitř střeva (Albenberg et al. 2014, Donaldson et al. 2016).

Práce, které studovaly střevní mikrobiotu v různých částech trávicího traktu myší (Lkhagva et al. 2021, Suzuki a Nachman 2016), odhalily významné odlišnosti ve funkčním složení i diverzitě společenstev, což může mít zásadní význam nejen při studiu hostitelsky specifické mikrobioty, ale obecně při výzkumu jiných důležitých interakcí hostitel-symbiont. Dosavadní výzkum na divokých hlodavcích byl převážně zaměřen na mikrobiotu zadní části trávicího traktu (slepé střevo – caecum, tlusté střevo – colon), případně na trus, reprezentující obsah slepého a tlustého střeva (Linnenbrink et al. 2013, Maurice et al. 2015, Weldon et al. 2015, Goertz et al. 2019, Rosshart et al. 2019, Schmidt et al. 2019, Suzuki et al. 2019, Bowerman et al. 2021, Čížková et al. 2021, Fenn et al. 2023, Pfau et al. 2023, Mistrick et al. 2024, Hanski et al. 2024), a jen málo studií se věnovalo výzkumu i jiných částí trávicího traktu (Gu et al. 2013, Jakobsson et al. 2015, Kreisinger et al. 2015, Anders et al. 2021), případně výzkumu společenstev střevní stěny a obsahu (Linnenbrink et al. 2013, Jakobsson et al. 2015, Kreisinger et al. 2015, Weldon et al. 2015, Rosshart et al. 2017). Analýza pouze jednoho úseku trávicího traktu by však mohla vést k přehlédnutí rozdílů ve střevní mikrobiotě a v návaznosti na to případného efektu sledovaných parametrů, pokud by se tyto rozdíly nacházely jinde než ve zkoumané oblasti. Tyto skutečnosti mě

motivovaly prozkoumat GM nejen z více částí střeva (koncové části tenkého – ileum, slepého – caecum a tlustého – colon), ale u každého segmentu také zvlášť mikrobiotu jeho stěny a obsahu.

1.1.3. Přenos střevní mikrobioty mezi hostiteli

Přenos mezi hostiteli je dalším významným faktorem, který vedle potravy, prostředí, umístění v rámci trávicího traktu a genotypu hostitele ovlivňuje jeho střevní mikrobiotu. Může probíhat buď nepřímo, prostřednictvím obývaného prostředí, nebo přímým sociálním kontaktem. Ten může probíhat jak vertikálně, tj. mezi generacemi – z rodičů na potomky, tak horizontálně mezi dalšími příbuznými (sourozenci atd.) a nepříbuznými jedinci (Münger et al. 2018).

Horizontální přenos

Přímý sociální kontakt mezi jedinci představuje důležitou cestu šíření zejména pro ty bakteriální druhy, které mají specifické životní nároky na prostředí, v němž dokáží existovat, a tudíž je hostitel obvykle nezískává potravou či z okolí (Debray et al. 2024). Typickým příkladem jsou nesporeující anaerobní bakterie (Egan et al. 2021, Avershina et al. 2020). Důsledkem přímého přenosu mikrobů mezi členy dané sociální skupiny může být pozitivní korelace mezi četností sociálních kontaktů a podobností ve složení střevní mikrobioty. Solitérní zvířata s omezeným množstvím kontaktů tak mohou naproti tomu vykazovat výrazně odlišnou mikrobiotu, ovlivněnou více jinými (např. environmentálními) faktory. Např. u šimpanzů učenlivých (*Pan troglodytes*) větší míra sociálních interakcí mezi členy určité sociální skupiny homogenizovala mikrobiální společenstva v rámci této skupiny (snižovala beta-diverzitu) a současně podporovala druhovou bohatost mikrobioty jednotlivých členů, tj. zvyšovala alfa-diverzitu (Moeller et al. 2016). Větší intenzita sociálních kontaktů související s větší podobností ve složení střevní mikrobioty byla zjištěna nejen u sociálně žijících divokých primátů (Amato et al. 2013, Tung et al. 2015, Moeller et al. 2016, Amato et al. 2017, Perofsky et al. 2017), ale i např. u stádově žijících polodivokých velšských pony (Antwis et al. 2018) i u divoce žijících drobných hlodavců, kteří nežijí skupinově (Raulo et al. 2021). V případě dvou studií na dvou různých druzích primátů (paviánech babuin, *Papio cynocephalus* a sifakách malých, *Propithecus verreauxi*) se efekt projevil i při kontrole na vliv potravy, genetické příbuznosti a prostředí (Tung et al. 2015, Perofsky et al. 2017).

Některé studie naznačují či přímo ukazují, že určité taxonomické skupiny bakterií jsou snáze přenášeny prostřednictvím sociálních kontaktů než jiné (Tung et al. 2015, Li et al. 2016, Caruso et al. 2019, Moudra et al. 2021). V závislosti na tom, do jaké míry je určitý mikrob adaptován na hostitele a jak moc je schopen se šířit nezávisle na něm a přežívat ve vnějším prostředí, se pak může odvíjet jeho způsob přenosu mezi hostiteli, kdy ti nejvíce závislí se budou šířit striktně vertikálním přenosem bez možnosti přenosu např. na jiný druh hostitele, ti středně závislí se budou moci šířit přímým sociálním kontaktem především v rámci skupiny či populace, ale třeba i při mezidruhovém kontaktu, a ti nejméně hostitelsky závislí budou moci ke svému šíření využívat i okolní prostředí (Debray et al. 2024, Mazel et

al. 2024). Mazel et al. (2024) tak předpokládají, že u sociálně žijících savců (jako je např. i myš domácí) by zvýšená míra sociálních interakcí mezi jedinci stejného druhu mohla zvýšit přenos určitých bakterií uvnitř druhu v porovnání s mezidruhovým přenosem. To by pak mohlo vést ke zvýšení hostitelské specifity těchto bakterií na daný sociálně žijící druh hostitele během evoluce, než jak by tomu mohlo být u jiných druhů, které nežijí v sociálních uskupeních.

Za zvláštní variantu horizontálního přenosu by mohla být považována predace. Ve studii na 17 severoamerických druzích savců měli predátoři – vlci (*Canis lupus*), kojoti (*Canis latrans*), pumy (*Puma concolor*), rysy červení (*Lynx rufus*) a medvědi baribalové (*Ursus americanus*) – podobnější střevní mikrobiotu se svou preferovanou kořistí než s ostatními sledovanými druhy (Moeller et al. 2017).

Vertikální přenos mezi generacemi

Mláďata savců se vyvíjejí v téměř sterilním prostředí dělohy. Tato všeobecně přijímaná skutečnost byla sice nedávno zpochybněna – několik studií naznačovalo existenci placentárního mikrobiomu, a tedy i možnou kolonizaci plodu bakteriemi již během prenatalního vývoje, nicméně není jisté, zda tyto studie nebyly zatíženy metodickou chybou, tj. kontaminací vzorků (de Goffau et al. 2019, Blaser et al. 2021, Kennedy et al. 2023, Panzer et al. 2023), případně mohly detekovat genetickou informaci uloženou v bakteriálních extracelulárních váčcích (Menon et al. 2023). K přenosu bakterií přes placentu dojít může, a to v případě nežádoucích patogenních bakterií, například druhu *Listeria monocytogenes* (Megli a Coyne 2022). Prvním významným setkáním savčích mláďat s mikrobiotou je s největší pravděpodobností porod, kdy mládě průchodem porodními cestami začíná ve větší míře kolonizaci svého trávicího traktu. Bylo např. zjištěno, že u novorozenců narozených přirozenou cestou se jejich střevní mikrobiota podobala mikrobiotě porodních cest matky, zatímco mikrobiota novorozenců narozených císařským řezem byla podobnější s mateřskou kožní mikrobiotou (Dominguez-Bello et al. 2010). Některé bakterie předává matka svým potomkům i prostřednictvím mléka (Treichel et al. 2019, Zhang et al. 2020). V prvních fázích života s převahou mléčné potravy tomu odpovídá i složení střevní mikrobioty s převahou *Lactobacillus* (Pantoja-Feliciano et al. 2013). Během pozdějších fází kojení s postupným přechodem na pevnou stravu a zejména pak po odstavu se mikrobiální složení začne měnit a postupně se více podobat složení dospělých jedinců (Barko et al. 2018, Yang et al. 2024, Zhang et al. 2025), avšak vlivem pro savce typické parentální péče zůstává dlouho pod vlivem mikrobioty matky (někdy i otce, např. u biparentálně pečující myši panonské *Mus spicilegus*; Patris a Baudoin 2000, Féron a Gouat 2007) a sourozenců z vrhu, se kterými je mládě v nejintenzivnějším styku. Dosavadní studie naznačují, že společným znakem bakterií, které se účastní kolonizace trávicího traktu dětí v opožděném sledu, tj. až když začne narůstat podobnost jeho střevní mikrobioty s tou dospělou, je jejich schopnost sporulace (Egan et al. 2021). Po úplném osamostatnění mláďat (a jejich případné disperzi) mohou převládnout jiné vlivy formování jejich mikrobioty – typicky strava, prostředí či kontakt s jinými příbuznými či nepříbuznými jedinci.

Některé bakterie se šíří pouze vertikálně. Transgenerační přenos střevní mikrobioty byl u savců zaznamenán (Salminen 2004, Pantoja-Feliciano et al. 2013, Mueller et al. 2015) alespoň u některých linií bakterií (Moeller et al. 2016). Jinak je ale doposud znám především u hmyzu (Shapira 2016). Např. u mšic rodu *Acyrtosiphon* byl zaznamenán striktní vertikální přenos jejich endosymbiotické bakterie, u níž byla současně zaznamenána redukce jejího genomu, což poukazuje na úzkou vazbu této bakterie s hostitelem (Hosokawa et al. 2006).

Některé linie bakteriálních druhů, přítomné v trávicím traktu, vykazují výrazně odlišné genové složení než linie toho samého druhu, které nejsou asociované s hostitelem (Benson et al. 2010, Frese et al. 2011, Eren et al. 2015). To naznačuje, že přímý přenos mezi hostitelskými příslušníky jednoho druhu může být pro persistenci těchto bakterií klíčové. Zároveň např. u druhu *Helicobacter pylori*, který osidluje žaludeční stěnu a je znám svojí patogenitou, byla zjištěna velká sekvenční diverzita a způsob jeho přenosu probíhá zejména pomocí sociálních kontaktů v rámci rodiny, a to jak mezi sourozenci, tak transgeneračně. Díky těmto vlastnostem je pak např. možné do značné míry odhalit historii migrací populací jeho hostitele, v tomto případě člověka (Go 2002, Falush et al. 2003, Linz et al. 2007).

1.1.4. Střevní mikrobiota a evoluce

Střevní mikrobiota je formována jak genetickými, tak environmentálními faktory (Benson et al. 2010 nebo viz kapitola 1.1.2. Faktory ovlivňující složení střevní mikrobioty) a rozdíly mezi hostitelskými druhy tak mohou být do jisté míry ekologické, ale často korelují s fylogenezí hostitele (Ley et al. 2008). V rámci fylogenetického stromu tak lze pozorovat podobnější složení střevní mikrobioty u příbuznějších druhů, což je označováno jako tzv. fylosymbióza (angl. phylosymbiosis; např. Ley et al. 2008, Ochman et al. 2010, Moeller et al. 2016, Brooks et al. 2016). Ta se týká podobností celkového společenstva střevní mikrobioty, případně skupiny více mikrobiálních linií (Mazel et al. 2024), avšak může se na ní podílet více faktorů, mezi nimi např. transgenerační přenos u hostitelsky specifických bakterií.

Hostitel a jeho střevní bakterie mohou v některých případech sdílet paralelní evoluční historii, což je pak reprezentováno jejich shodnými fylogenezemi. Např. Ochman et al. (2010) odhalili shodu mezi střevní mikrobiotou a hostitelskou fylogenezí mezi blízce příbuznými druhy hominidů, kde pořadí větvení hostitelských druhů na základě složení jejich střevní mikrobioty odpovídalo jejich vlastním fylogenetickým vzdálenostem. Podobně Moeller et al. (2016) odhalili u člověka a jeho blízce příbuzných primátů dva bakteriální taxony, které přetrvávaly výhradně v hostitelských liniích po miliony let napříč stovkami tisíc hostitelských generací a evoluční vztahy bakteriálních linií tak korespondovaly s evolučními vztahy jejich hostitelů. U bakteriálních linií, které striktně kopírují fylogenezi svého hostitele (tzv. kofylogeneze) včetně shodných časů speciačních událostí (kodivergence), se předpokládá jejich transgenerační přenos vlivem jejich úzké vazby na hostitele, která však nemusí současně znamenat závislost hostitele na dané bakterii. U člověka např. bylo zjištěno, že některé bakterie zastávají podobnou funkci

(Tian et al. 2020). Ke kofylogenezi hostitele a bakteriální linie může dojít i alternativními mechanismy, jako je např. alopatriká speciace, při níž vlivem zamezení kontaktu mezi dvěma populacemi dochází kromě omezení toku genů mezi jejich příslušníky i k omezení výměny jejich střevní mikrobioty (Groussin et al. 2020, Kubovčíak et al. 2022).

Vrcholným stavem provázanosti vztahů mezi hostitelem a jeho střevní mikrobiotou je koevoluce, tedy kontinuální reciproční adaptace během evoluční historie, které vyústily ve vzájemnou funkční závislost obou symbiontů (v tomto případě hostitele a bakterie), která zamezuje jejich opětovnému rozdělení (Groussin et al. 2020). Závislost hostitele na jeho symbiotickém mikroorganismu vyžaduje jeho striktně transgenerační přenos, což pro mikrobiálního symbionta znamená výhodu v podobě persistence v rámci preferované niky (Shapira 2016). Známým příkladem koevoluce hostitele a symbionta je mutualistický vztah eukaryot s mitochondriemi, jejichž předkem byla kdysi pravděpodobně volně žijící bakterie (Rand et al. 2004, Roger et al. 2017, Hill et al. 2019). Jejich vztah se vyvinul ve vzájemnou závislost, sdílí část genomu, mitochondriální reprodukce je vázána jejím striktním přenosem na potomstvo přes matku a tudíž mají společné zájmy týkající se fitness.

Někdy je vazba natolik silná, že střevní mikrobiota zůstane i po radikální změně životního stylu – typickým příkladem jsou pandy velké, které jsou čistě býložravé (navíc konzumují velmi jednotvárnou stravu, bambus), ale jejich mikrobiota je podobnější masožravým šelmám než býložravcům, navíc mají krátkou trávicí soustavu, s čímž je částečně spojena značná neefektivita trávení tohoto druhu (Ley et al. 2008, Xue et al. 2015).

Role střevní mikrobioty v mikroevolučních procesech

Zásadní propojení hostitele s jeho střevní mikrobiotou, které vznikalo po mnoho let v průběhu evoluční historie, má klíčový vliv na jeho životní funkce a fitness (Rosshart et al. 2017), což naznačuje, že střevní mikrobiota se může významně podílet i na mikroevolučních procesech včetně speciace na základě vytváření reprodukčních bariér.

Tzv. hologenomová teorie navrhuje, že genom hostitele spolu s genomy jeho GM lze vnímat jako jeden nedílný subjekt, na jehož úrovni probíhá přírodní selekce (Zilber-Rosenberg a Rosenberg 2008). U blízce příbuzných druhů či poddruhů, kde dochází ke vzájemnému křížení za vzniku hybridů, může na úrovni genomu hostitele docházet ke vzniku porušení genetických koadaptací (tzv. Dobzhansky-Muller inkompatibilita; DMI), které snižují fitness hybridních potomků a mají za následek vznik celogenomové bariéry toku genů mezi dvěma rodičovskými druhy či poddruhy (Dobzhansky 1937, Muller 1942, Macholán et al. 2008, Forejt 2017). Na základě hologenomové teorie je možné, že tyto nekompatibility mohou být obsaženy i v mikrobiomech hostitelských druhů či poddruhů, a to jak na úrovni interakcí mezi střevní mikrobiotou a genomem hostitele, tak i na úrovni interakcí mezi členy jednotlivých mikrobiálních společenstev. Za předpokladu, že by (1) existovaly druhově či poddruhově specifické komponenty střevní mikrobioty a zároveň (2) by kombinace těchto specifických komponent

u hybridů měly negativní efekt na fitness hostitele, by tak vznikla možnost uvažovat o střevní mikrobiotě jako o jednom z mechanismů speciace.

V souvislosti s výše zmíněnými nekompatibilitami u hybridizujících druhů by tak přítomnost druhově specifických mikrobů a zároveň nižší fitness u nově vzniklých hybridů mohla být signálem pro existenci koevolučních vztahů GM a jejího hostitele (Wang et al. 2015, Brucker a Bordenstein 2013).

1.2. Evoluce, ekologie a genetická variabilita rodu *Mus*

Mus, česky myš, je jeden ze 151 v současnosti známých rodů čeledi Muridae (Aghová et al. 2018). Muridae (myšovití) představují monofyletickou a současně čeleď největší čeleď z řádu hlodavců (Rodentia), v současnosti čítající přes 700 známých druhů (Burgin et al. 2018). Dohromady s druhou největší čeledí Cricetidae (křečkovití) zaujímají více než čtvrtinu (27 %) druhové diverzity všech savců (Steppan a Schenk 2017). V rámci Muridae jsou v současnosti klasifikovány čtyři žijící podčeledi: Deomyinae (s jediným druhem *Deomys ferrugineus*), Gerbillinae (pískomilové), Lophiomyinae (chlupáči) a Murinae (pravé myši). Monofyletický rod *Mus* je řazen do poslední jmenované v rámci tribu Murini (Lecompte et al. 2008, Steppan a Schenk 2017, Aghová et al. 2018). Celá podčeleď Murinae má starosvětový původ v indomalajské oblasti (Aghová et al. 2018), podle odhadů začala vznikat ve středním miocénu před přibližně 12–16 miliony let (Steppan a Schenk 2017, Aghová et al. 2018) a od té doby se postupně se rozšířila do dnešní Eurasie, Afriky a dokonce i Austrálie.

Stáří rodu *Mus* se odhaduje na 6,4 milionů let (Steppan a Schenk 2017), kdy se oddělil pravděpodobně v oblasti dnešní západní Asie (Suzuki a Aplin 2012) a zahrnuje čtyři podrody: *Coelomys* s rozšířením v jihovýchodní Asii, *Pyromys* s rozšířením v Indii, africký *Nannomys* a *Mus*. Rozšíření podrodu *Mus* dnes zahrnuje nejen celou Eurasii a subsaharskou Afriku, ale i další oblasti, kam se část jeho příslušníků rozšířila spolu s člověkem v průběhu uplynulých tisíciletí (viz dále).

Navzdory svému velkému rozšíření a druhové početnosti si podrod *Mus* napříč druhy zachoval značně konzervativní morfologii (vzhled, hmotnost i velikost), na jejímž základě není vždy zcela snadné od sebe jednotlivé druhy či poddruhy odlišit, zejména v oblastech překrývajících se areálů (Suzuki a Aplin 2012), nejproblematictější je to právě u MMM a MMD (Gerasimov et al. 1990).

Na základě molekulárních dat a fylogeografického rozšíření lze v rámci podrodu *Mus* rozlišit tři skupiny druhů (Suzuki et al. 2004, Auffray a Britton-Davidian 2012, Guénet et al. 2012). První skupina zahrnuje druhy *M. booduga*, *M. nitidulus*, *M. terricolor*, *M. fragilicauda* a *M. famulus* z oblasti jižní Asie, druhá skupina zahrnuje druhy *M. cervicolor*, *M. caroli* a *M. cookii* z jihovýchodní Asie a konečně třetí skupina zahrnuje druhy z Evropy a Blízkého východu – *M. musculus*, *M. spretus*, *M. spicilegus*, *M. cypriacus* a *M. macedonicus*.

1.2.1. Myš panonská

Myš panonská (*Mus spicilegus*), jejíž mikrobiota byla zkoumána v jedné z mých publikací [publikace A], je blízce příbuzná myši domácí, a přestože se s ní vyskytuje sympatricky v celém svém

areálu rozšíření (Auffray a Britton-Davidian 2012), mají tyto dva druhy zcela odlišnou ekologii. Zatímco myš domácí je svým způsobem života vázána na člověka a žije buď přímo v lidských stavbách, nebo jejich blízkosti, myš panonská žije ferálně nejbližší v okolí zemědělských oblastí a její životní cyklus není na člověka vázán (Sokolov et al. 1998). Narozdíl od polygamní a promiskuitní myši domácí je myš panonská monogamní, s čímž souvisí její biparentální péče o potomstvo (Patris a Baudoin 2000, Féron a Gouat 2007). Unikátním a patrně nejtypičtějším znakem pro tento druh je jeho stavba kupek z rostlinného materiálu (angl. mounds), které mu slouží současně jako zdroj potravy i jako úkryt, a to především v zimním období (Tong a Hoekstra 2012, Poteaux et al. 2008, Godó et al. 2025). Podle svého názvu má myš panonská centrum a i většinu svého rozšíření v oblasti jihovýchodní Evropy (Auffray a Britton-Davidian 2012).

1.2.2. Myš domácí

Fylogeografie myši domácí

Myš domácí (*Mus musculus*) je dlouhodobě přijímána jako druhový komplex spíše než samostatný druh (Auffray a Britton-Davidian 2012, Lawal et al. 2022), v rámci něhož jsou v současnosti uznávány tři hlavní a zároveň nejpočetnější poddruhy (Phifer-Rixey et al. 2020, Lawal et al. 2022): *Mus musculus musculus* (myš domácí, MMM) ze severní Eurasie, *M. m. domesticus* (myš západoevropská, MMD) ze západní Evropy a *M. m. castaneus* (MMC) z Indie a jihovýchodní Asie. Do určité míry kontroverzním poddruhem z důvodu svého původu je *M. m. molossinus*, který vznikl křížením MMM a MMC na území Japonska (Yonekawa et al. 1988). Pátý samostatný poddruh, *M. m. gentilulus*, byl popsán z oblasti Jemenu a Madagaskaru (Duplantier et al. 2002). Další navrhované poddruhy, *M. m. bactrianus* a *M. m. helgolandicus* nejsou podle nedávné celogenomové studie (Lawal et al. 2022) natolik odlišné od MMC a MMD, aby je bylo možné považovat za samostatné poddruhy, podobně jako ještě několik dalších popsáných poddruhů z tohoto druhového komplexu.

Po člověku je dnes myš domácí nejrozšířenějším savčím druhem, k čemuž jí člověk zásadním způsobem pomohl (Singleton a Krebs 2007). Vděčí za to svému komenzálnímu vztahu s ním, který nenajdeme u jejích blízkých příbuzných druhů – myši středozevní (*M. spretus*), myši panonské (*M. spicilegus*) a myši makedonské (*M. macedonicus*) – a díky němuž se postupně rozšířila po celém světě včetně Austrálie, Nového Zélandu a celého amerického kontinentu, kam byla zavlečena evropskými kolonisty (Morgan et al. 2022, Gutiérrez-Guerrero et al. 2024). Přestože fylogeografický původ myši domácí není zatím zcela znám, odhaduje se, že vznik tohoto druhu mohl proběhnout v oblasti jihovýchodní Asie před přibližně 1,7 miliony lety oddělením od společného předka *M. spretus* (Suzuki et al. 2013). Následně před přibližně 200 tis. lety došlo krátce po sobě k divergenci na tři další poddruhy (Fujiwara et al. 2022), MMC se odtud rozšířil dál na východ a MMM a MMD na západ (Bonhomme a Searle 2012, Phifer-Rixey et al. 2020). Úzké soužití myši domácí s člověkem začalo pravděpodobně v souvislosti s neolitickou revolucí před přibližně 12 tis. lety, kdy lidé přešli na usedlejší způsob života

s chovem zvířat a zejména pěstováním obilných plodin a kdy od těchto dob stabilnější lidská sídla nabídl vhodné prostředí pro nové komenzální myši populace (Cucchi et al. 2012, Cucchi et al. 2020, Macholán et al. 2024). Samotné slovo *Mus* je pravděpodobně odvozeninou ze slova „mūṣaka“, které v sanskrtu znamená vedle myši také „zloděj“ nebo „ničitel“ (Masopust et al. 2017), z čehož je zřejmé, že vztah myši s člověkem byl již od počátku blízký, ale nepříliš kladný. I dnes je tento druh znám zejména jako škůdce zemědělských plodin (Stenseth et al. 2003).

Dva poddruhy, které jsou předmětem této práce, *Mus musculus musculus* a *M. m. domesticus*, se vyvíjely převážně alopatricky, kdy každý putoval jinou cestou (Cucchi et al. 2012). Zatímco MMM putovala od východu severně od Černého moře, kde postupně osídlila severní část střední Evropy, MMD se šířila jižní cestou až do západní Evropy. Oba poddruhy se následně setkaly a v místě sekundárního kontaktu vytvořily hybridní zónu, kde dochází k jejich křížení. Tato hybridní zóna je cca 2 500 km dlouhá a táhne se Evropou od severu přes západní cíp ČR na jih k pobřeží Středozemního moře a dál na východ až k Černému moři (Macholán et al. 2003, Cucchi et al. 2012, Macholán et al. 2024).

Myš domácí a její biologie

Myš domácí je všežravec s noční aktivitou (Masopust et al. 2017). V přírodě se tento druh typicky rozmnožuje sezónně, přestože se v závislosti na okolních podmínkách může rozmnožovat i v zimním období (Bronson 1979). V chovech, kde mají jedinci neomezený zdroj potravy a příznivé podmínky, se mohou rozmnožovat po celý rok (Phifer-Rixey a Nachman 2015). Březost u myši trvá přibližně 19–21 dnů a pohlavně dospívá v 6–8 týdnech, tudíž se generační doba pohybuje přibližně mezi 9 a 11 týdny. V jednom vrhu bývá obvykle 4 až 9, ale někdy až 17 mláďat a k vrhům může docházet přibližně jednou za 21–28 dní (Singleton a Krebs 2007, Standley et al. 2024). První 2 až 3 týdny zůstávají mláďata závislá na matce jednak kvůli kojení a také kvůli ne plně vyvinuté termoregulaci, u početnějších vrhů se mohou mláďata vyvíjet pomaleji vlivem nižšího přídeľu potravy na jedince. Po tomto období začínají podnikat první výpravy mimo hnízdo až do přibližně 35. až 40. dne věku, kdy se stávají plně nezávislá na rodičovské péči. Do kontaktu s pevnou potravou přicházejí ze začátku v rámci mateřské péče dlouho před odstavením, který nastává přibližně kolem 23. dne (König a Markl 1987, Latham a Mason 2004). Sociální struktura myši domácí v přírodě je variabilní a pohybuje se od izolovanějších menších skupinek (tzv. demů) s jedním samcem, několika samicemi a jejich potomky až po agregace s vysokou hustotou, kde se dospělci více sociálně drží (Latham a Mason 2004, Singleton a Krebs 2007, Masopust et al. 2017). Samci mohou být teritoriální, zatímco samice nejsou těmito teritorii tolik limitovány a je známo, že se mohou pářit s více samci (Singleton a Krebs 2007). Nicméně myši dovedou i změnit svoji strategii a ze striktně teritoriálního chování přejít na společenštější v případě, že je k tomu nutí buď celkově zvýšená hustota populace, a nebo nerovnoměrné rozmístění důležitých zdrojů (např. potrava či vhodné úkryty k reprodukci). Pokud chtějí tyto zdroje využívat, jsou nuceny být v těchto místech součástí vyšších agregací, kde však se zvýšenou konkurencí zas roste agresivita (Singleton a Krebs 2007).

U dvou populací z polopřirozených chovů byla u *M. m. domesticus* pozorována větší populační modularita, a tedy menší provázanost sociální sítě v porovnání s druhým ze sledovaných poddruhů, *M. m. musculus* (Mikula et al. 2022). U MMM byla naopak v porovnání s MMD pozorována nižší agresivita a větší tendence v objevování nových prostředí (Hiadlovská et al. 2014).

1.3. Myš jako laboratorní model pro výzkum střevní mikrobioty

V biomedicinském výzkumu je jedním ze zásadních a dlouhodobě plošně využívaných zvířecích modelů právě myš domácí (*Mus musculus*), která je po člověku patrně nejprozkoumanějším obratlovcem (Standley et al. 2024). Myš domácí chtěl zřejmě původně místo hrachu použít na své genetické experimenty již Johann Gregor Mendel, než přešel na rostlinný modelový druh poté, co jej jeho biskup Anton Ernst von Schaffgotsch napomenul, že chová sexuálně se rozmnožující organismy (Henig 2000, Phifer-Rixey a Nachman 2015). Důvodů pro její hojné využívání ve výzkumu je hned několik – má nízké nároky na chov, stravu a prostor, snadno se množí a má relativně krátkou generační dobu (Latham a Mason 2004, Phifer-Rixey a Nachman 2015, Standley et al. 2024). Další výhodou myši jako modelového zvířete je poměrně blízká fylogenetická příbuznost s člověkem ve srovnání s jinými oblíbenými modelovými živočichy, kdy hlodavci jsou společně se zajícovci (Lagomorpha) po letuchách (Dermoptera) a tanách (Scandentia) nejbližšími příbuznými primátů (Primates). Z toho vychází i jistá míra podobnosti myši a člověka co se týče fyziologie, anatomie a histologie vnitřních orgánů, především pak trávicího traktu a jeho hlavních segmentů, přestože se od sebe stále v mnohém liší (Nguyen et al. 2015, Hugenholtz a de Vos 2018).

Střevní mikrobiota myši a člověka je do značné míry podobná – bylo zjištěno, že spolu sdílí až 80 bakteriálních rodů – více se jejich společenstva liší na jemnější škále (Hugenholtz a de Vos 2018). Podle nedávné studie (Beresford-Jones et al. 2022), jejíž autoři vytvořili soubor myších mikrobiálních genomů (Mouse Microbial Genome Collection, MMGC), se myší mikrobiota s lidskou shoduje sice pouze v necelých 3 % bakteriálních druhů, navzdory tomu mnoho bakterií myši a člověka sdílí podobnou funkci, přestože si nemusí být úplně blízce příbuzné (Beresford-Jones et al. 2022), což tím pádem stále může slibovat určitou míru aplikovatelnosti výsledků výzkumů na myších modelech i v lidské medicíně. Myši také trpí podobnými problémy jako člověk včetně např. rakoviny a kardiovaskulárních onemocnění a také podobně jako člověk podléhají zdravotním projevům stárnutí. K výzkumu různých těchto problémů dnes existuje celá řada specifických myších modelů, především pak modelů pro výzkum konkrétních lidských chorob (Standley et al. 2024) včetně těch týkajících se střevní mikrobioty (Hart et al. 2017).

1.3.1. Laboratorní kmeny

Laboratorní myši kmeny lze rozdělit podle různých kritérií do několika typů (Standley et al. 2024). Jedním ze základních rozlišení jsou inbrední a outbrední kmeny na základě míry příbuznosti a

způsobu křížení. Inbrední kmen vzniká opakovaným sourozenským křížením po minimálně 20 generacích, kdy se jejich genom shoduje z více než 98 %. Výsledkem jsou jedinci, kteří mají téměř zcela homogenizovaný genom, což je výhodou pro biomedicínské studie, kde mohou být experimenty prováděny na geneticky téměř shodných jedincích. Naopak vysoký stupeň příbuznosti by mohl být problematický u studií, kde by tento fakt mohl znemožnit odlišení vlivu genetické příbuznosti od jiných vlivů, např. u přenosu střevních mikrobů prostřednictvím sociálního kontaktu.

Z inbredních myších kmenů jsou dlouhodobě hojně používané tzv. klasické (z angl. classical/common laboratory strains, CLS); Piálek et al. 2023, Standley et al. 2024). Tyto kmeny vznikly původně z několika jedinců tzv. fancy mice, kvůli čemuž mají jen omezenou genetickou diverzitu (Yang et al. 2011). Lidé začaly tyto myši chovat a poté prodávat jako domácí mazlíčky se zajímavými fenotypovými vlastnostmi, např. neobvyklou barvou srsti či chováním (Masopust et al. 2017). Od začátku 20. století vzniklo CLS přes 200, nicméně pocházejí jen z omezeného počtu jedinců tzv. fancy mice, genomy těchto kmenů jsou tvořeny především (až z 92 %) genomem *M. m. domesticus* a zbytek je tvořen kombinací ostatních poddruhů druhového komplexu myši domácí, převážně japonského původu (Yang et al. 2007, Yang et al. 2011, Masopust et al. 2017, Rosshart et al. 2017, Piálek et al. 2023). Jsou si tak do značné míry příbuzné a vykazují jen velmi omezenou a mozaikovitou genetickou variabilitu, což brání jejich využití v evolučních studiích. V rámci divokých populací poddruhů myši domácí existuje velká genetická i fenotypová variabilita (Keane et al. 2011, Phifer-Rixey a Nachman 2015), která se u vytvořených laboratorních kmenů velmi redukovala. Přestože CLS genotypově připomínají *M. m. domesticus*, liší se od něj do jisté míry i ve fenotypových vlastnostech (Piálek et al. 2023).

Vedle CLS existují inbrední kmeny odvozené z divokých jedinců (WDS, z angl. wild-derived strains), které jsou odvozeny od konkrétní populace, kde je přesně znám jejich geografický původ, mají uniformní genetické pozadí, které této populaci odpovídá, a jako celek reprezentují daný poddruh (např. *M. m. musculus*; Gregorová a Forejt 2000 či další; Macholán et al. 2023) lépe než CLS, které i přes svůj smíšený původ reprezentují daleko nižší genetickou variabilitu než WDS (Piálek et al. 2023).

1.3.2. Laboratorní modely s upravenou střevní mikrobiotou

Podobně jako u jiných živočichů chovaných v zajetí pozorujeme u laboratorních myší značné odlišnosti v jejich mikrobiotě oproti divoké populaci (např. Rosshart et al. 2017). Ta nemusí být jen nezáměrným důsledkem chovu v umělém prostředí, ale může být cíleně vytvořená. Dvěma obecnými příklady široce využívaných modelů s takto upravenou mikrobiotou jsou SPF a germ-free modely.

Germ-free neboli „axenické“ modely jsou bezmikrobní, které se narodily se do mikrobů zcela prostých podmínek, v nichž jsou i nadále udržovány. Protože u germ-free myší nemůže dojít ke správnému vývoji a zrání jejich imunitního systému v útlém věku vlivem absence mikrobů, které jsou pro tento vývoj klíčové, dochází u nich k různým fenotypovým změnám, z nichž některé jsou již nevratné i po dodatečné kolonizaci mikrobiotou v pozdějším věku (Thomson et al. 2022).

SPF (angl. specific pathogen free) modely se vyznačují tím, že byly zbaveny některých skupin mikroorganismů obecně považovaných za patogenní se záměrem získat zdravé pokusné jedince (Dobson et al. 2019, Uzbay 2019, Bowerman et al. 2021, Thomson et al. 2022). V současné době se jedná o hojně využívaný model i ve výzkumu interakcí střevní mikrobioty a hostitele (Nguyen et al. 2015, Ericsson a Franklin 2021). Nicméně navzdory tomu, že jejich střevní mikrobiota může být stále relativně bohatá a diverzifikovaná (Thomson et al. 2022), v porovnání s volně žijícími příbuznými je značně pozměněná, což má dramatické efekty na řadu fenotypových vlastností, jak ukázali např. Rosshart et al. (2017). Germ-free myši, kterým byla podána SPF mikrobiota, vykazovaly zvýšenou zánětlivou reakci a lépe přežívaly po virové infekci v porovnání s těmi, kterým byla podána přirozená mikrobiota od volně žijících jedinců. Podobně jiná studie ukázala, že v porovnání s volně žijícími jedinci měli SPF laboratorní jedinci pozměněný fenotyp, který se projevoval zhoršenou imunitní odpovědí (Beura et al. 2016). Kromě toho některé bakteriální čeledi, které se jsou součástí střevní mikrobioty SPF myši (např. Akkermansiaceae, Streptococcaceae nebo Enterobacteriaceae), se u divokých populací v podstatě nevyskytují (Thomson et al. 2022). Tyto výzkumy tak ukázaly, jak důležité jsou pro porozumění mechanismům utváření společenstev střevní mikrobioty přirozené podmínky.

1.3.3. Přirozenější střevní mikrobiota

V posledních letech se rozšiřuje snaha navrátit střevní mikrobiotě u laboratorních modelů její přirozený a současně funkční charakter, který je těsně provázán s imunitou hostitele a který byl pozměněn vlivem sterilního laboratorního prostředí, potravy, cílených manipulací a dalších faktorů. Cílem je vytvoření zvířecího modelu, který by byl biologicky realističtější a měl přirozenější mikrobiotu (Rosshart et al. 2017). V současné době se k tomuto účelu používá několik hlavních metod, jejichž přehled uvádí např. Thomson et al. (2022).

První možností jak provést tzv. rewilding je přímá expozice SPF jedinců jejich divokým příbuzným, ať už v prostředí, které reprezentuje jejich přirozený habitat (Leung et al. 2018), nebo mimo něj (Moudra et al. 2021). Studie na laboratorních myších opakovaně ukázaly, že sdílení společného prostoru v rámci ubikace (tzv. cohousing) má významný vliv na složení i diverzitu střevní mikrobioty (Caruso et al. 2019, Moudra et al. 2021), z čehož vyplývá, že sociální interakce či blízký kontakt mohou usnadňovat přenos mikrobioty i v podmínkách chovů. Podobnou metodou je umístění materiálu, který byl předtím v kontaktu s divokými jedinci, do chovné ubikace a umožnit tak horizontální přenos mikrobioty z okolního prostředí (Yeh et al. 2021). Dále je možné podat mikrobiotu od divokého dárce prostřednictvím orální sondy (Rosshart et al. 2017) nebo vytvořit tzv. wildlings, kdy je embryo laboratorní myši vpraveno do těla divoké, v přírodě odchycené myši matky, jako to udělali Rosshart et al. (2019). Takto vytvořené myši vykazovaly v této studii větší diverzitu a odlišné složení střevní mikrobioty (bakterií i mykobiomu), které bylo bližší čistě divokým myším v porovnání s laboratorními.

Omezená genetická variabilita a mozaikovitost genomů klasických laboratorních myších kmenů (viz výše), které jsou plošně užívané jako germ-free či SPF modely (Leung et al. 2018, Caruso et al. 2019, Moudra et al. 2021, Yeh et al. 2021) však stále limituje použití těchto modelů pro zkoumání vlivu experimentálních zásahů na fenotypovém pozadí, které by lépe reprezentovalo vztah hostitele a jeho mikrobiálního společenstva, formovaného u divokých populací dlouhodobě přírodním výběrem. Všechny výše uvedené metody, které mají za cíl vytvořit jedince s přirozenější mikrobiotou, však stále pracují s laboratorními modely, které mají značně odlišný genotyp i fenotyp oproti jedincům z volně žijících populací.

1.4. Zasazení předkládané práce do kontextu dosavadního poznání

Střevní mikrobiota má zásadní vliv na zdraví a fitness hostitele a její funkční podoba vznikala mnoho let v průběhu evoluční historie (Sekirov et al. 2010). Přestože její výzkum je stále na intenzivním vzestupu, většina studií se týká klinického výzkumu a probíhá na laboratorních myších modelech (Pascoe et al. 2017), především pak na modelech s cíleně upravenou mikrobiotou (specific-pathogen-free či bezmikrobní modely; Nguyen et al. 2015, Thomson et al. 2022). K výzkumu střevní mikrobioty se zároveň používají zejména klasické inbrední myší kmeny, jejichž genetické pozadí má jen mozaikovitý charakter složený z genomů omezeného počtu jedinců několika málo oblastí celosvětového rozšíření druhového komplexu myši domácí. Tyto laboratorní kmeny jsou si do značné míry příbuzné a jejich genetická variabilita je velmi redukována, což znemožňuje jejich použití v evolučním výzkumu. Současně validita výsledků studií střevní mikrobioty u laboratorních modelů může být sporná, jelikož kombinace jejich omezeného genetického pozadí s jejich pozměněným střevním společenstvem neodráží interakce mikrobioty a hostitele divokých populací, které vznikaly přirozeným výběrem v průběhu evoluce. Znalost přirozeného charakteru střevní mikrobioty je tak pro poznání mechanismů, které stojí za jejich utvářením, klíčová. Avšak i studium střevní mikrobioty u divokých populací má určité nevýhody, např. značnou interindividuální variabilitu ovlivněnou environmentálními faktory, které mohou zastiňovat méně patrné, avšak důležité rozdíly. Vhodnou metodou pro studium přirozeně formované střevní mikrobioty tak může být výzkum původem volně žijících jedinců v polopřirozených chovech (tzv. common garden experiment) jako provedli např. Suzuki et al. (2019). Ti na tomto příkladu mimo jiné ukázali, že rozdíly ve střevní mikrobiotě v populacích přetrvávají i v chovech a prostředí či potrava tak nejsou až tak zásadními řídicími faktory.

Moje práce se zabývá aspekty střevní mikrobioty, které jsou v divokých myších populacích stále málo prozkoumané (variabilita v různých částech trávicího traktu, sociální přenos, vliv synantropie) nebo v době publikování dosud neznámé (střevní mykobiom).

K jejich výzkumu jsem využila jedince z populací dvou poddruhů myši domácí (*M. m. musculus* a *M. m. domesticus*) z common garden experimentu, který probíhal v letech 2014–2015 v detašovaném pracovišti ÚBO AV ČR ve Studenci. K výzkumu vlivu synantropního způsobu života jsem využila

jedince synantropně žijící myši domácí (*M. m. musculus*) a volně žijící myši panonské (*M. spicilegus*) z blízce situovaných lokalit, u nichž jsem prozkoumala střevní bakterie a komenzální houby opět ve třech různých částech střeva.

K analýze vzorků jsem využila moderní metody sekvenování nové generace (NGS) a zároveň moderní bioinformatické přístupy ke zpracování sekvenačních dat, které poskytují kvalitní výstupy a umožnily tak prozkoumat složení střevní mikrobioty na detailní úrovni.

Common garden experiment využitý pro účely předkládané práce

Jako zakladatelé těchto populací byli použiti potomci první generace recipročního vnitropodruhového křížení mezi divokými jedinci, odchycenými na dvou lokalitách výskytu každého poddruhu (podrobnější popis – viz Mikula et al. 2022). Pro každou populaci byl zřízen separátní uzavřený výběh se stálým světelným režimem (14 h světlo, 10 h tma) a teplotou (20 °C), kde každý byl osazen šesti samci a šesti samicemi daného poddruhu. V každém výběhu bylo šest hnízdnic budek s dvojicí čteček pro odečtení směru pohybu očipovaných jedinců, a dále krmivo a voda ad libitum. Výběhy byly pravidelně kontrolovány a případná novorozená mláďata označena. Celý experiment trval přibližně devět měsíců, přičemž po přibližně šesti měsících od začátku byly oba výběhy propojeny tunely a obě populace tak měly neomezený kontakt i mezi sebou. Tento náš design pokusu tak umožňoval jak přímý horizontální přenos mikrobioty prostřednictvím neomezených sociálních kontaktů, tak i nepřímý přenos přes obývané prostředí, které nebylo po kolonizaci myšmi nijak sterilizováno. Po ukončení experimentu byly od každého jedince odebrány vzorky ze tří částí střeva (koncová část tenkého střeva – ileum, slepé střevo – caecum a tlusté střevo – colon), přičemž od části jedinců byly navíc odebrány z každé části zvlášť vzorky střevní stěny a obsahu.

Ve třech studiích, které jsou součástí této práce (Bendová et al. 2020, Bendová et al. 2022 a Bendová et al. 2024), jsem se zaměřila na porovnání diverzity a složení střevních mikrobiálních společenstev (střevní mikrobioty; GM) ve třech částech trávicího traktu (tenké – konkrétně ileum, slepé a tlusté střevo).

V první studii [**publikace A**] jsem studovala možný vliv synantropie nejen na střevní bakterie, ale také na střevní houby u dvou druhů myši s odlišným způsobem života, konkrétně u synantropní myši domácí (*Mus musculus musculus*) a divoce žijící myši panonské (*Mus spicilegus*). V případě mykobiomu se jednalo o jednu z vůbec prvních studií zaměřenou na analýzu střevních hub u volně žijících hlodavců.

V dalších dvou studiích jsem zkoumala rozdíly mezi dvěma poddruhy myši domácí (*Mus musculus musculus* a *M. m. domesticus*) z polopřirozených chovů. V první z nich [**publikace B**] jsem se zaměřila na to, jak se tyto poddruhy liší ve složení a diverzitě střevních bakterií v různých částech trávicího traktu, a to nejen v podélném (ileum, slepé, tlusté střevo), ale i v příčném směru (střevní stěna a

obsah). V poslední studii [**publikace C**] jsem pak kvantifikovala vliv sociálního přenosu a genetické příbuznosti na střevní bakterie obou poddruhů opět ve třech zmíněných částech střeva.



Obrázek 3: Polopřirozené chovy v detašovaném pracovišti ÚBO AV ČR ve Studenci: Výběh pro populaci jednoho ze dvou zkoumaných poddruhů myši domácí (vlevo), obě arény zvenku (vpravo dole) a zástupce jednoho z poddruhů na propojovacím tunelu mezi arénami (vpravo nahoře). Foto: Barbora Vošlajerová Bímová, Kristina Daniszová, Zuzana Hiadlovská.

2. Cíle práce

- I Prozkoumat možný vliv synantropie na střevní mikrobiom na základě porovnání synantropní myši domácí (*Mus musculus musculus*) a nesynantropní myši panonské (*M. spicilegus*).
- II Analyzovat diverzitu a složení střevního mykobiotu u dvou volně žijících druhů myší, myši domácí (*Mus musculus*) a myši panonské (*M. spicilegus*).
- III Zjistit rozdíly mezi dvěma poddruhy myši domácí (*Mus musculus musculus* a *M. m. domesticus*) v diverzitě a složení společenstva střevních bakterií osidlujících sliznici a obsah střeva v různých částech trávicího traktu.
- IV Kvantifikovat vliv sociálního přenosu a genetické příbuznosti na společenstva střevních bakterií v různých částech střeva u dvou poddruhů myši domácí (*Mus musculus musculus* a *M. m. domesticus*).

3. Diskuse

3.1. Taxonomické složení střevní mikrobioty

3.1.1. Střevní bakterie (bakteriom)

U střevní mikrobioty savců obvykle dominují dva bakteriální kmeny – Firmicutes a Bacteroidetes (O’ Donnell et al. 2017, Youngblut et al. 2019, de Jonge et al. 2022). Platí to i pro člověka (Eckburg et al. 2005, Sekirov et al. 2010, The Human Microbiome Project Consortium 2012b, Zhang et al. 2014) i hlodavce – jak volně žijící (Maurice et al. 2015, Kreisinger et al. 2015, Schmidt et al. 2019, Pfau et al. 2023) včetně myši domácí (Kreisinger et al. 2014, Weldon et al. 2015, Song et al. 2021, Hanski et al. 2024), tak chované v zajetí (Schmidt et al. 2019), i laboratorní myši kmeny (Gu et al. 2013, Jakobsson et al. 2015).

U námi sledovaných taxonů [publikace A, B a C] dominoval ve složení GM kmen Firmicutes (40–53 %) a jako druhý kmen Proteobacteria, který zaujímal 25–26 %, zatímco kmen Bacteroidetes byl až třetí nejpočetnější (s hodnotami mezi 15 až 20 %), a to jak u synantropní myši domácí a volně žijící myši panonské [publikace A], tak u MMM a MMD z polopřirozených chovů. Tento výsledek je konzistentní s předchozími studiemi na volně žijících a laboratorních myších MMD, kde u prvních dominovaly právě Firmicutes, Proteobacteria a Bacteroidetes, zatímco u druhých se Proteobacteria v podstatě nevyskytovaly (Linnenbrink et al. 2013, Goertz et al. 2019, Rosshart et al. 2017, Rosshart et al. 2019), případně byl jejich podíl nižší (Kreisinger et al. 2014, Hanski et al. 2024).

Významnější podíl kmene Proteobacteria byl zaznamenán i u synantropních, ale volně žijících křečků rodu *Peromyscus* (Mistrick et al. 2024), volně žijících lemurů (sifaka malý, *Propithecus verreauxi*, Perofsky et al. 2017), u divokých poletuch pestrých (*Petaurista alborufus lena*, Lu et al. 2014), nosorožců dvourohých (*Diceros bicornis*, Gibson et al. 2019), a třetím nejpočetnějším kmenem byl i u dvou druhů volně žijících myšic rodu *Apodemus* (Maurice et al. 2015, Kreisinger et al. 2015).

Tato pozorování naznačují, že větší zastoupení Proteobacterií v rámci střevní mikrobioty by mohlo souviset s divokým způsobem života. Do kmene Proteobacteria patří i řada potenciálních patogenů, např. rod *Helicobacter*, *Salmonella*, druh *Escherichia coli* či u hlodavců např. *Citrobacter rodentium* (Sekirov et al. 2010). Zvýšený výskyt v rámci střevní mikrobioty bývá asociován s dysbiózou, rozvojem infekce či jako signál onemocnění u člověka (Shin et al. 2015, Rizzatti et al. 2017), i u domestikovaných zvířat (Adhikari et al. 2019), zatímco u volně žijících myšovitých hlodavců se zdá být běžným členem jejich střevní mikrobiální komunity (Wasimuddin et al. 2012). Např. u prasat trpících průjmem bylo zaznamenáno vyšší množství Proteobacterií v porovnání se zdravými (Adhikari et al. 2019). U laboratorních modelů, konkrétně SPF zvířat, však bývají specifické patogeny cíleně odstraňovány za účelem získat zvířata se zdravější mikrobiotou (Dobson et al. 2019) včetně např. druhů rodu *Helicobacter* (Bowerman et al. 2021). Navzdory tomu i některé studie na laboratorních myších detekovaly Proteobacteria jako významněji zastoupené po nejpočetnějších Firmicutes a Bacteroidetes (Gu et al. 2013, Lkhagva et al. 2021), obě u stejného myšího kmene. Např. křečků dlouhoocasých nebyl rozdíl mezi

v zajetí chovanými a volně žijícími jedinci (Schmidt et al. 2019). Zvýšený výskyt bakterií z kmene *Proteobacteria* u volně žijících hlodavců tak může souviset i s jejich rolí jako rezervoárem těchto patogenů.

Důležitým pozorováním je také, že v našich vzorcích bylo zastoupení kmene *Proteobacteria* tvořeno především vysokým výskytem zmíněného rodu *Helicobacter*, a to zejména v zadních částech střeva (slepé, tlusté), viz dále.

3.1.2 Střevní houby (mykobiom)

Složení střevního mykobiomu, který jsem zkoumala u synantropně žijící myši domácí (*Mus musculus musculus*) a divoce žijící myši panonské (*Mus spicilegus*) z blízkých lokalit (do 10 km), se ukázalo jako překvapivě uniformní s velice omezenou diverzitou. Napříč vzorky obou druhů dominoval až z 97 % jediný rod *Kazachstania*, reprezentovaný jediným druhem *K. pintolopesii*, s výjimkou jednoho jedince MMM, u něhož dominoval druh *K. heterogenica*. Vzhledem k tomu, že současně s těmito vzorky byl stejnou metodou sekvenován i soubor deseti vzorků trusu vlaštovky obecné (*Hirundo rustica*), které v porovnání s myšími vzorky vykazovaly daleko větší diverzitu a současně v nich rod *Kazachstania* chyběl, je nepravděpodobné, že by uniformita a nízká diverzita střevních hub v myších vzorcích byla důsledkem chyby během laboratorních postupů.

V době publikování našich výsledků o střevních houbách [publikace A] bylo poznání o jejich podobě u divokých (Li et al. 2018, Siriappagounder et al. 2018) i v zajetí chovaných živočichů (Jiang et al. 2020) omezené a informace o složení střevního mykobiomu čistě divokých hlodavců dokonce zcela chyběly. Od té doby bylo publikováno několik nových studií, dvě na divokých makacích jávských (*Macaca fascicularis*; Sawaswong et al. 2020, James et al. 2022), jedna na makacích tibetských (*Macaca thibetana*, volně žijící vs. v zajetí; Sun et al. 2021), divokých indri (*Indri indri*, Borroso et al. 2021), orangutanech sumaterských (*Pongo abelii*, volně žijící vs. v zajetí; Safika et al. 2023), čtyřech druzích podčeledi Caprinae (Lv et al. 2023), z hlodavců pak na divokých myšicích rodu *Apodemus* a nornících rudých, *Myodes glareolus* (Antwis et al. 2021), divokých křečcích rodu *Neotoma* (Weinstein et al. 2022), jedna na dvou divokých poddruzích myši domácí (Čížková et al. 2024) a jedna na laboratorních myších s transplantovanou mikrobiotou od divokého myšího dárce (Islam et al. 2024).

U všech těchto studií byla zaznamenána vyšší diverzita střevních hub. Jen u studie na SPF myších domácích, kterým byla mikrobiota (včetně hub) pouze transplantována (Islam et al. 2024), nebyl rozdíl tak výrazný.

Autoři nové studie, která byla zaměřena na stejný hostitelský druh – myš domácí, konkrétně jeho dva poddruhy (MMM a MMD) v hybridní zóně (Čížková et al. 2024), zaznamenali u obou poddruhů větší diverzitu hub než v naší studii [publikace A]. I zde však byla *Kazachstania* dominantním rodem, podobně jako u obou studií na makacích jávských (Sawaswong et al. 2020, James et al. 2022). V další studii (Weinstein et al. 2022) měli křečci rodu *Neotoma* větší diverzitu střevních hub krátce po

odchytu než po měsíci stráveném v zajetí. Rod *Kazachstania* zde byl zaznamenán, nicméně pouze u dvou divokých jedinců.

Jedna studie, která vyšla během finální revize publikace a která v ní již nebyla citována, porovnávala GM u odchycených divokých myší, laboratorních myší a laboratorních myší uměle narozených divokým (tzv. wildlings – embryo laboratorní myši je vpraveno do těla divoké myši matky; Rosshart et al. 2019). Analýza vybraných skupin střevních hub (vřeckovýtrusné – Ascomycota, kam patří i rod *Kazachstania*, a stopkovýtrusné – Basidiomycota) odhalila odlišnější složení u laboratorních v porovnání s divokými a „wildlings“, které se svým složením blížili divokým, nicméně podrobnější pohled na celkové složení mykobiomu zde chybí.

Kazachstania je rod kvasinek skupiny vřeckovýtrusných hub (Ascomycota), jehož zástupci, především z komplexu *K. telluris* (Kralova et al. 2024), mohou být potenciálními patogeny u primátů chovaných v zajetí (Alvarez-Perez et al. 2012), laboratorních myší (Kurtzman et al. 2005) či laboratorních pískomilů (Flahou et al. 2010). Druhy tohoto rodu vykazují určité hostitelské preference, konkrétně *K. pintolopesii* a *K. heterogenica* byly detekovány především u hlodavců, zatímco např. *K. slooffiae* byla izolována z koní a prasat i lidí (Gallotti et al. 2023) či *K. bovina* z tura domácího, ptáků (holubů a kroců) a člověka (Kurtzman et al. 2005). Nicméně nejnovější výzkum naznačuje, že v případě *K. heterogenica* by se mohlo jednat spíše o komenzálního člena GM (Kralova et al. 2024).

Naše výsledky jsou konzistentní s nejnovějším výzkumem střevního mykobiomu u volně žijících hlodavců a stále jsou jedním ze vzácných příspěvků k poznání charakteru střevního mykobiomu u volně žijících zástupců rodu *Mus*. Předkládaná publikace tak přispěla k jednomu z prvních poznání střevního mykobiomu u volně žijících druhů myšovitých hlodavců, zejména u myši panonské.

3.2. Vliv synantropního a divokého způsobu života na složení a diverzitu GM (střevních bakterií)

Jak bylo zmíněno výše, složení i diverzita střevní mikrobioty se významně liší mezi zvířaty chovanými v zajetí a jejich příbuznými z volné přírody (Kreisinger et al. 2014, McKenzie et al. 2017, Metcalf et al. 2017, Rosshart et al. 2017). Ke změně dochází i v rámci jedinců po přechodu z volné přírody do chovného zařízení (Schmidt et al. 2019, Fenn et al. 2023). Lze proto očekávat, že i přechod z divokého na synantropní styl života v prostředí ovlivněném člověkem bude mít výrazný efekt na střevní mikrobiotu hostitele. Nicméně tato očekávání se u námi zkoumaných synantropních myší domácích (*M. musculus*) a divoce žijících myší panonských (*M. spicilegus*) nepotvrdila [publikace A]. Na úrovni kmene i třídy bylo celkové složení střevních bakterií mezi oběma druhy myší srovnatelné. Nicméně určité rozdíly se objevily u jednotlivých bakteriálních linií, které se mezi oběma druhy významně lišily svou početností. Konkrétně se jednalo o čtyři bakterie rodu *Oscillospira* (kmen Firmicutes: třída Clostridia), dvě rodu *Helicobacter* (Proteobacteria: Epsilonproteobacteria), dvě blíže nezařazené z čeledi Clostridiaceae a Lachnospiraceae a jedné rodu *Odoribacter* (Bacteroidetes: Bacteroidia).

Všechny čtyři bakteriální varianty rodu *Oscillospira* měly významně vyšší zastoupení u divoké myši panonské. Z dosavadního výzkumu vyplývá, že vyšší zastoupení této bakterie je spojeno se štíhlostí a zdravím, nižší mírou ukládání tuku v těle a nižší tělesnou hmotností jak u lidí (Konikoff a Gophna 2016, Chen et al. 2020), tak u zvířat (Pan et al. 2023). Jiná studie zaznamenala vyšší zastoupení této bakterie u dobytka v té části roku, kdy se mohl venku volně pást, než když byl během zimního období uvnitř krměn náhradní potravou založenou na zrní a seně (Mackie et al. 2003), což mohlo do jisté míry přechod na synantropní styl života simulovat. K mírnému poklesu v zastoupení *Oscillospiry* došlo v zimě i u volně se pasoucích sobů polárních (*Rangifer tarandus*), rozhodně ne však takovému jako u těch, kteří byli krmeni uměle. Zároveň bylo její vyšší zastoupení asociováno s celkovou vyšší diverzitou GM (Chen et al. 2020), což jsme pozorovali i u námi studovaných druhů. Tam byla celkově vyšší bakteriální diverzita u divoké myši panonské, přestože po rozdělení na jednotlivé části střeva byl tento rozdíl nesignifikantní, i když patrný ([**publikace A**], Fig. 2).

Navzdory tomu, že každý životní styl v našem výzkumu byl reprezentován jiným hostitelským druhem a nešlo tudíž tyto dva faktory odlišit, jsou naše výsledky v souladu s předešlou literaturou o GM asociované s různým typem obývaného prostředí (rozdílné zastoupení bakterie rodu *Oscillospira*). Zároveň naznačují, že výraznější změny v GM mohou nastat spíše při přechodu hostitele z komenzálního stylu života do chovných zařízení než mezi životem ve volné přírodě a v blízkosti člověka.

Vliv urbánního prostředí ale možná není tak jednoznačný. Nová studie, která porovnávala diverzitu střevních bakterií u křečků rodu *Peromyscus* obývajících lesní a synantropní habitaty v rámci zemědělsky kulturní krajiny a mimo ni (Mistrick et al. 2024), odhalila vyšší druhovou diverzitu střevní mikrobioty u křečků ze synantropních zemědělských habitatů v porovnání s přirozenými lesními, a to oproti očekávání autorů, že antropogenní habitat bude zdrojově chudší. V předchozí studii u stejného rodu (přesněji jednom z druhů, které Mistrick et al. 2024 sloučili do jedné kategorie), kde autoři zkoumali střevní mikrobiotu u jedinců chovaných v zajetí (zoo, laboratoř) a volně žijících v urbánním (zoo mimo chovy) a přírodním habitatu (les), byla totiž diverzita překvapivě nejnižší u křečků žijících volně v zoo (urbánní habitat), zatímco GM laboratorních a v zoo chovaných jedinců byla svým složením i diverzitou překvapivě srovnatelná. Zároveň bakterie rodu *Oscillospira* zde byla více zastoupená u jedinců chovaných v zajetí, což je též v rozporu nejen s našimi výsledky, ale i s charakteristikami vycházejícími z předchozích studií. U studie na myšicích pak korespondovaly např. rozdíly ve střevní mikrobiotě spíše s lokálním charakterem jednotlivých habitatů než s obecným rozdílem mezi rurálním a urbánním prostředím (Łopucki et al. 2024).

3.3. Složení a diverzita mikrobioty napříč trávicím traktem

Rozdílům ve složení a diverzitě mezi různými částmi myšího trávicího traktu se věnuje zejména druhá publikace [**publikace B**], kde jsme se kromě analýzy střevní mikrobioty ze tří částí střeva (tenké – konkrétně ileum, slepé – caecum a tlusté – colon) zaměřili i na rozdíly mezi střevní stěnou a obsahem.

Nicméně naše výsledky ukázaly významné rozdíly mezi částmi střeva u všech analyzovaných skupin vzorků **[publikace A, B, C]**, kde bylo určující odlišné složení v ileu v porovnání se zbylými dvěma částmi (caecum a colon). Tento výsledek se shoduje s výsledky dalších studií, které zkoumaly střevní bakterie ve více částech trávicího traktu u myší domácích (Gu et al. 2013, Suzuki a Nachman 2016), dalších myšovitých hlodavců (Anders et al. 2021) i jiných savců, tura domácího (Mao et al. 2015) a domácích prasat (Zhang et al. 2018).

Ileum se vyznačovalo také nižší celkovou bakteriální diverzitou, což je v souladu s předchozím výzkumem u člověka (Sommer a Bäckhed 2013, Paone a Cani 2020), ale i s předchozími studiemi, které se těmto rozdílům věnovaly u myší (Lkhagva et al. 2021, Suzuki a Nachman 2016) a dalších myšovitých hlodavců (Anders et al. 2021) a jiných savců (Gresse et al. 2017). Nižší diverzitu jsme našli také u bakterií střevní stěny ve všech třech částech, což opět odpovídá předchozím výzkumům (Sommer a Bäckhed 2013, Paone a Cani 2020), přestože více se tento rozdíl projevil ve slepém a tlustém střevě. V zadní části trávicího traktu se u myší soustředí hlavní objem potravy, která je zde, především pak ve slepém střevě, fermentována anaerobními bakteriemi, a která v sobě může obsahovat větší množství neresidentních mikroorganismů, které byly s potravou získány z okolního prostředí (Sommer a Bäckhed 2013, Paone a Cani 2020). Nižší diverzita u bakterií střevní stěny může též naznačovat, že jen někteří členové GM se mohou účastnit těsných interakcí s hostitelem, zatímco jiní pouze procházejí s potravou (Donaldson et al. 2016), a u takto asociovaných bakterií může být i snáze odhalitelný signál o jejich případné hostitelské specifitě (Linnenbrink et al. 2013, Ingala et al. 2018). Linnenbrink et al. (2013) zaznamenali větší efekt geografické a v návaznosti na to genetické vzdálenosti hostitele na mikrobiotu střevní stěny, což vysvětlují její těsnější provázaností s hostitelem v porovnání s mikrobiotou střevního obsahu.

U průzkumu složení střevních bakterií mezi poddruhy MMM a MMD v polopřirozených chovech byla část střeva (ileum, caecum a colon), nejvýznamnějším faktorem, vysvětlujícím 23 % celkové variability ve složení GM **[publikace B]**. Zatímco v ileu dominovaly především bakterie z rodu *Lactobacillus* (Firmicutes: Bacilli) a *Candidatus Arthromitus* (klasifikovaný některými autory jako *C. Savagella*, Thompson et al. 2012, Thompson et al. 2013; Firmicutes: Clostridia), ve slepém a tlustém střevě měly převahu zejména bakterie rodu *Helicobacter* (Proteobacteria: Epsilonproteobacteria) společně s dalšími bakteriemi tříd Clostridia (Firmicutes), Bacteroidia (Bacteroidetes) a v menší míře i Deferribacteres **[publikace B, C]**. Tyto výsledky ukazují zejména na odlišnost podmínek mezi jednotlivými částmi trávicího traktu. Zatímco v tenkém střevě se vyskytují převážně bakterie s vyšší tolerancí ke kyslíku a nižšímu pH, ve zbylých dvou částech se nacházejí převážně anaerobní bakterie podobně jako našli v trávicím traktu myší domácích další autoři (Suzuki a Nachman 2016, Lkhagva et al. 2021). Zadní část trávicího traktu, především slepé střevo mělo také v porovnání s tenkým střevem velké zastoupení zejména bakterií čeledi Lachnospiraceae, ale i členů dalších skupin jako např. Ruminococcaceae a Rikenellaceae, kteří se u myší přednostně vyskytují právě v této oblasti (Donaldson et al. 2016).

C. Arthromitus, který tvořil dominantní složku mikrobioty ilea, patří do skupiny segmentovaných vláknitých bakterií (segmented filamentous bacteria, SFB), které jsou vázány na povrch střevního epitelu, aniž by vyvolávaly zánětlivou imunitní reakci a mají klíčovou roli ve vývoji vrozené i adaptivní imunity (Gaboriau-Routhiau et al. 2009, Hedblom et al. 2018). Bylo zjištěno, že ovlivňují diferenciaci a zrání imunitních buněk (Th17 lymfocytů) a produkci imunoglobulinu A (IgA), jehož jedním z hlavních úkolů je neutralizace antigenů na povrchu sliznice a tím pádem obrana střevního epitelu proti patogenům. Tato funkce SFB bakterií byla poprvé identifikována právě u myši (Ivanov et al. 2009). Přítomnost *C. Arthromitus* ve střevě hostitele tak může pozitivně souviset s jeho zdravotním stavem (Bitto et al. 2016). *C. Arthromitus* měl zároveň patrnou převahu (přestože ne statisticky signifikantní) v mukóze ilea v porovnání s obsahem, což se shoduje s přesvědčením, že střevní mikroorganismy, které jsou funkčně více propojeny s hostitelem, jsou s ním v bližším a setrvalejším kontaktu prostřednictvím osídlení střevní stěny (Sommer a Bäckhed 2013, Donaldson et al. 2016, Sekirov et al. 2010). Zároveň vazba těchto mikroorganismů na imunitní systém může mít vliv na složení střevní mikrobioty a jeho stabilitu při vnějších změnách podmínek. Pro bakterie neasociované s hostitelem, které se do jeho traktu dostaly z okolního prostředí, tak může být složitější narušit integritu těchto společenstev ve střevní stěně a začlenit se mezi ně (Donaldson et al. 2016, Rosshart et al. 2019).

Rod *Lactobacillus* se běžně nachází v tenkém střevě myši domácí (Gu et al. 2013, Suzuki a Nachman 2016) i dalších myšovitých hlodavců (Anders et al. 2021) a člověka (Kastl et al. 2020), což všechny tyto studie připisují jeho fakultativně anaerobním vlastnostem v souvislosti s kyslíkovým gradientem v rámci trávicího traktu, přestože naopak striktně anaerobní bakterie našli Suzuki a Nachman (2016) nespojitě rozdělené na okrsky s různou abundancí podél celého trávicího traktu. Současný pokles obou bakterií *Lactobacillus* a *C. Arthromitus* v tenkém střevě však může být indikátorem zhoršeného zdravotního stavu hostitele, způsobeného např. konzumací plesnivé potravy (Antonissen et al. 2015). V našich vzorcích byla převaha *Lactobacillus* spíše ve střevním obsahu, konkrétně abundance jedné bakteriální varianty tohoto rodu měla spolu se dvěma variantami zařazených do rodu *Helicobacter* hlavní podíl na rozdílech mezi složením vzorků stěny a obsahu (u rodu *Helicobacter* měla jedna varianta převahu ve střevní stěně, naopak druhá dominovala společně s linií rodu *Lactobacillus* ve střevním obsahu). To může také ukazovat na rozdílné podmínky prostředí mezi stěnou a obsahem, kdy např. u zmíněného kyslíku je jeho klesající gradient nejen podél střeva, ale i napříč mezi střevním epitelem, mukózní vrstvou až po lumen (Albenberg et al. 2014). Spotřeba kyslíku a asociace různých druhů rodu *Lactobacillus* s jeho výskytem v rámci trávicího traktu by proto mohly být předmětem dalšího výzkumu.

Rod *Helicobacter* patřil mezi několik málo bakteriálních variant, které jsme našli ve větším zastoupení ve střevní stěně, což pozorovali např. i Linnenbrink et al. (2013) u divokých *M. m. domesticus* či Adhikari et al. (2019) u domácích prasat. To není až tak překvapivé vzhledem k tomu, že *Helicobacter* je znám jako dlouhodobý resident střevní stěny především žaludku u člověka, k jejíž kolonizaci a přežití na jejím povrchu má vyvinuty specifické mechanismy (Bansil et al. 2013, Baj et al. 2020). Kromě žaludku jsou jiné druhy rodu *Helicobacter* známy i z dalších částí trávicího traktu, např.

z tlustého střeva (Keenan et al. 2010). Zvýšený výskyt ve střevní stěně tak může poukazovat na významnější roli některých linií tohoto rodu. U myši např. kolonizace střevní stěny druhu rodu *Helicobacter* snížila její kolonizaci patogenním *Citrobacter rodentium* (Zhao et al. 2023) nebo může interakce se střevní stěnou a těsná vazba u konkrétních linií umožnit i kodivergenci s hostitelem (Atherton a Blaser 2009), viz dále.

Přestože byly celkové rozdíly ve společenstvech mezi slepým a tlustým střevem daleko menší než mezi těmito dvěma částmi a tenkým střevem, zaznamenali jsme rozdíly i mezi těmito dvěma dolními částmi trávicího traktu. Ty spočívaly spíše v rozdílech v početnosti či prevalenci několika jednotlivých bakterií, z nichž nejvýznamnější podíl na tomto rozdílu měly opět bakterie z rodu *Helicobacter*.

3.4. Rozdíly mezi poddruhy (*M. m. musculus* a *M. m. domesticus*)

I přesto, že oba poddruhy myši domácí sdílely v našem experimentu po několik generací společné prostředí a měly umožněný neomezený kontakt po přibližně čtvrtinu délky trvání experimentu, poddruhová příslušnost byla po části střeva druhým nejvýznamnějším faktorem, který vysvětloval variabilitu ve složení střevních bakterií (7,3 %). Tyto rozdíly byly patrné ve všech třech analyzovaných částech střeva, stejně tak ve střevní stěně a obsahu a tvořili je členové všech tří nejzastoupenějších bakteriálních kmenů (Firmicutes, Proteobacteria a Bacteroidetes).

Vedle celkových rozdílů ve složení střevních mikrobioty jsme našli rozdíly i ve výskytu konkrétních bakterií. Patrně nejzajímavějším nálezem byly dvě bakteriální varianty, jejichž celkové zastoupení se lišilo mezi dvěma poddruhy. Obě pocházely z rodu *Helicobacter*, přičemž jedna převažovala u MMM a měla jen minimální zastoupení u MMD, zatímco u druhé to bylo naopak. Následná fylogenetická analýza odhalila příslušnost obou těchto bakteriálních variant do skupiny *Helicobacter ganmani*, kde obě tyto varianty si byly fylogeneticky vzdálené. Kromě toho další dvě bakterie tohoto rodu se lišily svým výskytem, který převažoval u MMM - jedna byla příbuzná s *H. typhlonius* a druhá s *H. hepaticus*, přičemž obě byly fylogeneticky vzdálené skupině *H. ganmani*. Takto výrazně rozdílné zastoupení dvou linií stejného rodu by mohlo být signálem pro určitou hostitelskou specificitu i vzhledem k tomu, že ta je právě u některých druhů rodu *Helicobacter* známa (Dubois et al. 1999, Pan et al. 2014). Bakterie rodu *Helicobacter* se běžně vyskytují jako součást střevní mikrobioty myšovitých hlodavců, zejména u volně žijících populací (Wasimuddin et al. 2012, Linnenbrink et al. 2013, Kreisinger et al. 2015, Schmidt et al. 2019, Bowerman et al. 2021), což dokládá i jejich vysoká prevalence – u 425 studovaných myši ze střední Evropy měly alespoň jednoho zástupce tohoto rodu úplně všechny a většina měla druhů hned několik (Wasimuddin et al. 2012). Zároveň některé druhy jsou známy svou úzkou vazbou na hostitele a transgeneračním přenosem, což se projevuje jejich fylogeografickou kodivergencí, konkrétně s člověkem (Falush et al. 2003, Linz et al. 2007, Atherton a Blaser 2009).

Předchozí dvě studie, které zkoumaly střevní mikrobiotu u volně žijících MMM a MMD ve fekálních vzorcích a vzorcích slepého střeva (Kreisinger et al. 2014, Wang et al. 2015) a použily také

metodu 16S rRNA amplikovaného sekvenování, nenašly mezi poddruhy žádné rozdíly. Stejně tak studie na dvou populacích volně žijících primátů z oblasti jejich hybridní zóny nenašla ve vzorcích trusu hostitelsky specifickou mikrobiotu (Grieneisen et al. 2019). Střevní mikrobiota volně žijících populací se však vyznačuje velkou interindividuální variabilitou, která mohla zamaskovat tyto jemné rozdíly a která mohla být v našem experimentu s využitím polopřirozených chovů do značné míry odfiltrována. Dalšími faktory, díky nimž se nám podařilo odhalit tyto poddruhově specifické bakterie, mohla být např. lepší kvalita sekvenačních dat na základě využití modernějších metod v porovnání se studií od Kreisingera et al. 2014, což mohlo umožnit lepší detekovatelnost i méně častých taxonů, či dále relativně nové metody odstraňování sekvenačních chyb, které poskytují rozlišení až jednoho páru bazí mezi sekvenovanými 16S rRNA variantami (podobně jako použili v nedávné studii Čížková et al. 2024). Jiným důvodem, kterým bychom si mohli vysvětlovat neúspěch předchozích studií detekovat námi nalezené bakteriální varianty, by mohlo být ještě to, že střevní mikrobiota z námi zkoumaných populací dostatečně nereprezentuje mikrobiotu populací žijících ve volné přírodě.

Tyto námi detekované kandidátní bakteriální varianty rodu *Helicobacter* byly následně nedávno nalezeny i u divokých jedinců MMM a MMD (Čížková et al. 2024). Nicméně zatímco v našich vzorcích byla každá téměř výhradně jen u jednoho z poddruhů, zde byla bakteriální varianta specifická pro MMD rozšířená u obou z nich a druhá varianta specifická pro MMM byla nalezena pouze u dvou jedinců MMM na jediné ze 134 vzorkovaných lokalit. Výsledky této studie tedy vyvrací možnost, že by námi nalezené kandidátní varianty mohly na základě své hostitelské specifity a případné koevoluce s hostitelem přispívat k postkopulačním reprodukčním bariérám a potažmo speciaci u těchto dvou evropských poddruhů myši domácí. Na druhou stranu, v našem experimentu nebylo kvůli absenci hybridních jedinců možné prozkoumat jakoukoliv souvislost např. jejich fitness a střevní mikrobioty (jako to udělali Wang et al. (2015)), přestože podmínky polopřirozených chovů by umožnily odfiltrovat některé silné environmentální faktory, což mohlo být důvodem, proč i přes použití moderních sekvenačních a bioinformatických přístupů nenalezli Čížková et al. (2024) indicie o tom, že by střevní mikrobiota mohla přispívat k reprodukční izolaci hostitelských poddruhů. Přinejmenším rod *Helicobacter* má vzhledem k tomu, co o něm bylo již zjištěno (Falush et al. 2003, Linz et al. 2007, Atherton a Blaser 2009, Bansil et al. 2013, Baj et al. 2020), v tomto směru tedy stále určitý potenciál a budoucí výzkum může přinést odpovědi na otázky ohledně role střevní mikrobioty ve speciaci.

3.5. Vliv genetické příbuznosti a sociálních kontaktů na střevní mikrobiotu

Vliv sociálních interakcí a genetické příbuznosti jsme zkoumali opět ve třech částech střeva (tenké – ileum, slepé a tlusté). Vlivy obou faktorů se významně lišily jak mezi těmito částmi, tak mezi poddruhy, přičemž u každého z poddruhů měly výrazně větší efekt na společenstva ve slepém a tlustém střevě, a to jak u celkové komunity, tak u jednotlivých bakterií. Tenké střevo (ileum) oproti zbylým

dvěma částem opět (podobně jako v ostatních předkládaných studiích) vykazovalo výrazně nižší diverzitu a odlišné taxonomické složení, které nebylo příliš komplexní a dominovaly zde bakterie pouze tří rodů (*C. Arthromitus*, *Lactobacillus* a *Mycoplasma*), což je v souladu s výsledky předchozího výzkumu na volně žijících myších (Suzuki a Nachman 2016). Tyto tři rody byly dominantní složkou tenkého střeva u téměř všech námi zkoumaných jedinců a průměrně zaujímaly přibližně 80 % z celkového společenstva této části traktu. Stejně jako první dva jmenované druhy, i rod *Mycoplasma* patří mezi fakultativní anaeroby s vyšší tolerancí ke kyslíku, což je předurčuje k vyššímu výskytu v přední části trávicího traktu (Suzuki a Nachman 2016, Kastl et al. 2020).

C. Arthromitus se vyznačuje ještě jednou důležitou vlastností, kterou je tvorba spor, jež jsou společně s výkaly vylučovány z těla hostitele a šířeny do okolního prostředí (Hedblom et al. 2018). To mu umožňuje přenos mezi hostiteli jak prostřednictvím přímého sociálního kontaktu, tak i nepřímou cestou, např. prostřednictvím koprofágie (Laukens et al. 2016). Nízká míra signálu o přenosu bakterií tenkého střeva prostřednictvím sociálních kontaktů tak může být způsobena tím, že někteří členové bakteriálního společenstva se šíří mezi jedinci v populaci jinými cestami, nezávisle na míře jejich sociálních interakcí.

Ve slepém a tlustém střevě byl vliv sociálních interakcí i genetické příbuznosti na podobnost ve složení střevních bakterií znatelně větší než v tenkém střevě (ileum) a tento vliv se významně lišil mezi oběma poddruhy, přestože dohromady vysvětloval relativně malé množství variability. I tak jsme ale v ileu našli signifikantní efekty u obou sledovaných faktorů, kde se každý z nich projevoval významněji u jiného poddruhu – příbuznost u MMD a sociální kontakty u MMM.

Ve slepém a tlustém střevě byl vliv příbuznosti větší opět u MMD, kde to bylo 8–10 %, u MMM to pak bylo do 3 %. Tyto mezidruhové rozdíly nemohou být jednoduše připisovány rozdílům v taxonomickém složení střevní mikrobioty, jelikož z výsledků výzkumu v rámci druhé předkládané studie [**publikace B**] víme, že rozdíly mezi poddruhy jsou více tvořeny odlišnostmi v zastoupení blízké příbuzných bakteriálních variant než v celkových taxonomických rozdílech v obou společenstvech. Proto se jeví jako nepravděpodobné, že by byly rozdíly mezi poddruhy v tomto případě tvořeny odlišným složením jejich střevní mikrobioty.

Dá se očekávat, že značná část sociálních interakcí může u sociálních druhů probíhat mezi nejbližšími členy rodiny, konkrétně mezi rodiči a jejich potomky a mezi sourozenci (Mikula et al. 2022, Debray et al. 2024). Protože jsme chtěli zjistit, jak moc je přenos střevních bakterií mezi jedinci vázán na tyto vztahy, provedli jsme další analýzy po odstranění vztahů rodič–potomek a vztahů mezi sourozenci ze stejného vrhu. Výsledky těchto analýz ukázaly, že navzdory tomu, že vliv sociálních kontaktů i příbuznosti poklesl, u MMD zůstaly oba faktory i tak stále signifikantní ve všech třech částech střeva, zatímco u MMM klesl efekt příbuznosti pod úroveň významnosti. Tyto výsledky včetně poddruhových rozdíků v tenkém střevě ukazují, že u MMD se bakterie více přenáší v rámci rodových linií, zatímco u MMM má větší vliv na podobnost ve složení GM přenos prostřednictvím sociálních interakcí mezi méně příbuznými jedinci. V našem experimentu byla během předchozího výzkumu u každého z poddruhů

pozorována odlišná sociální struktura (Mikula et al. 2022), kde jedinci MMD se více sdružovali do menších soudržných skupinek, které byly u tohoto poddruhu častěji identifikovány jako dlouhodobé reprodukční jednotky neboli demy (Singleton a Krebs 2007). V rámci těchto jednotek probíhala většina sociálních kontaktů včetně rozmnožování, naopak mezi těmito jednotkami byla intenzita kontaktu nižší. To činilo celkovou sociální strukturu sledované populace tohoto poddruhu více modulární v porovnání s populací MMM, která byla rovnoměrněji provázaná. Tyto rozdíly v sociální struktuře tak mohly podobným způsobem ovlivnit odlišnosti v GM v rámci jednotlivých populací. U MMD se tak mohou bakterie více přenášet v rámci reprodukčních jednotek, zatímco u panmiktické populace MMM může přenos probíhat více horizontálně kontaktem i s nepříbuznými jedinci.

Výsledky studie Moeller et al. (2018) ukázaly, že vertikální přenos GM podél rodových linií hostitele je nejdůležitějším mechanismem pro formování GM u myši, zatímco horizontálně se šíří jen minimum bakterií, kam patří především druhy s patogenním potenciálem pro člověka. To však mohlo být způsobeno specifickým designem experimentu, který cíleně omezoval kontakt mezi jedinci (ten byl umožněn pouze mezi matkou, jejími potomky a mezi sourozenci v rámci inbredního křížení), a mimo to byl omezen i horizontální přenos mikroorganismů z prostředí vlivem sterilizace chovných ubikací. Významný vliv sociálních interakcí na přenos střevní mikrobioty u námi studovaných populací, pocházejících z polopřirozených chovů bez omezení kontaktu mezi jedinci, tak není v tomto případě v rozporu.

Při analýze jednotlivých bakterií jsme našli širší spektrum taxonů, jejichž množství korelovalo s genetickou příbuzností hostitele (zejména ze tříd Clostridia, Bacteroidia, Campylobacteria a v menším zastoupení i Bacilli). Z 35 bakteriálních linií, jejichž množství korelovalo naopak se sociálním přenosem, patřila přibližně polovina z nich do rodu *Helicobacter*, přičemž několik bakteriálních linií tohoto rodu vykazovalo souvislost s oběma faktory. Tento výsledek je v souladu s našimi výše diskutovanými výsledky i s předchozími studiemi, které u tohoto rodu demonstrovaly její masivní rozšíření nejen u divokých populací myši domácí (Wasimuddin et al. 2012), ale i třeba u člověka (Peleteiro et al. 2014, Kayali et al. 2018). Snadný přenos této bakterie byl ukázán např. u cohousingového experimentu, kde se *Helicobacter* přenášel mezi jedinci častěji než jiné patogeny (Moudra et al. 2021). Zatímco některé bakteriální linie tohoto rodu se mohou zřejmě šířit i omezeně přes vnější prostředí, hlavním způsobem přenosu je zde přímý kontakt (Zamani et al. 2017, Kayali et al. 2018). Zároveň může snadný přenos u dané bakteriální linie vést k její brzké kolonizaci jedince již v útlém věku a zajistit jí tak prostor pro vlastní existenci, případně jej obsadit a tím omezit kolonizaci jinými bakteriemi získanými později (Debray et al. 2022, Zhao et al. 2023). Na základě toho by pak vertikálně přenášené linie měly privilegium v kolonizaci potomků, což se pak může navenek projevit větší podobností těchto bakteriálních linií mezi příbuznými jedinci, jak ukazují např. studie mapující migrační trasy člověka (Falush et al. 2003, Linz et al. 2007).

3.6. Podobnosti střevní mikrobioty potomků a jejich rodičů a jejich proměnlivost v čase

Znalost věku u jedinců z námi sledovaných populací nám kromě obecného vlivu genetické příbuznosti na přenos GM umožnilo také prozkoumat, jak se mění složení GM v čase, konkrétně jak se toto složení v různých fázích života potomků liší od složení GM jejich rodičů.

Podobnost GM mezi rodiči a jejich potomky se s přibývajícím věkem potomků měnila, přičemž tento efekt se projevil různě v různých částech střeva. U slepého a tlustého střeva měl tento vývoj v porovnání s tenkým střevem (ileum) opět odlišný průběh, který byl dynamičtější a více odpovídal jednotlivým fázím života myších mláďat (Latham a Mason 2004, Pantoja-Feliciano et al. 2013). Celkově měla podobnost vzestupnou tendenci, která dosáhla maximálních hodnot přibližně mezi 60. až 70. dnem života, kdy začala opět klesat a postupně dosáhla téměř na úroveň podobnosti s ostatními jedinci v populaci. Po narození a během období kojení byla střevní mikrobiota potomků značně odlišná nejen v porovnání s mikrobiotou dospělých rodičů, ale i v porovnání s nepříbuznými jedinci v populaci. Kulminace podobnosti mikrobioty potomků a rodičů kolem 60. až 70. dne koresponduje přibližně s obdobím, kdy potomci opouští rodičovské teritorium (van Zegeren 1979, Groó et al. 2013). Tyto výsledky jsou v souladu s nedávnou metaanalýzou lidské střevní mikrobioty (Valles-Colomer et al. 2023), kde zaznamenali podobné klesající trendy v podobnosti GM s věkem potomků.

Zajímavým výsledkem našeho výzkumu bylo, že oba rodiče měli podobný vliv na střevní mikrobiotu potomstva i přesto, že matka je s potomky po jejich narození v daleko intenzivnějším a intimnějším kontaktu než otec (König a Markl 1987). Nicméně je nepravděpodobné, že by např. genetické faktory souvisely s vysokou mírou podobnosti mikrobioty potomků a jejich rodičů jen v konkrétním stáří potomků.

Plochý průběh křivky podobnosti střevní mikrobioty mezi rodiči a potomky v tenkém střevě (ileu), který se blížil úrovni podobnosti mezi potomky a nepříbuznými jedinci, mohl souviset s celkovou nízkou diverzitou a převahou pouze tří bakteriálních rodů v této části střeva (viz výše). Podobné trendy jako mezi rodiči a potomky měla vzájemná podobnost v čase mezi sourozenci z jednoho vrhu.

4. Závěr

Ve všech třech studiích dominovaly ve střevních bakteriálních společenstvech kmeny Firmicutes a Bacteroidetes, což odpovídá nejčastěji nacházeným kmenům v GM savců (de Jonge et al. 2022). Vyšší zastoupení kmene Proteobacteria bylo tvořeno především dominancí rodu *Helicobacter* v zadní části trávicího traktu (caecum, colon), což je rod běžně nacházený u divokých hlodavců (Wasimuddin et al. 2012), zatímco u laboratorních SPF zvířat bývá jako potenciální patogen odstraňován. To částečně vysvětluje, proč je kmen Proteobacteria více zastoupen u volně žijících druhů (např. Rosshart et al. 2017). Zásadní rozdíl, který se rovněž projevoval napříč studiemi, byl mezi ileem a zbývajících dvěma částmi střeva, ukazující na různé podmínky podél trávicího traktu (Suzuki a Nachman 2016). Střevní stěna pak obecně vykazovala nižší diverzitu a současně dominanci některých bakterií, které jsou známy svým těsným vztahem s hostitelem. Konkrétně *C. Arthromitus* interaguje s imunitním systémem hostitele a účastní se jeho vývoje (Hedblom et al. 2018), některé linie rodu *Helicobacter* zabráňují kolonizaci jiných bakterií (Zhao et al. 2023) nebo je známa jejich kodivergence s hostitelem (Atherton a Blaser 2009). U několika bakteriálních linií rodu *Helicobacter* bylo dále odhaleno jejich rozdílné zastoupení mezi poddruhy z polopřirozených chovů, navzdory jejich neomezenému kontaktu, což naznačovalo právě možnou kodivergenci těchto linií s hostitelem. Navzdory tomu, že u těchto konkrétních linií byla tato možnost nedávnou studií spíše vyvrácena (Čížková et al. 2024), jiné by (po potvrzení této naznačené hostitelské specifity) mohly přispívat k reprodukčním bariérám mezi zkoumanými poddruhy (Wang et al. 2015).

Mezi GM synantropně žijící myši domácí (*Mus musculus*) a nesynantropní myši panonské (*M. spicilegus*) byly rozdíly patrné spíše na nižších taxonomických úrovních, kde bylo nalezeno 11 bakteriálních linií s rozdílným zastoupením. Čtyři z nich, dominující u myši panonské, patřily do rodu *Oscillospira*, který byl v předchozích studiích asociován se štíhlostí a zdravím (Chen et al. 2020, Pan et al. 2023) a s pobytem ve venkovním prostředí (Mackie et al. 2003). GM myši panonské měla zároveň vyšší bakteriální diverzitu. Naše výsledky naznačují, že rozdíly vlivem odlišné ekologie hostitele budou zřejmě menší mezi divokými a synantropními živočichy než mezi synantropními a jejich příbuznými v zajetí.

Na základě analýzy sítí sociálních interakcí a rodokmenových dat bylo zjištěno, že jak genetická příbuznost, tak sociální kontakt nezávisle ovlivňují podobnost GM, zejména v distálních částech střeva. Efekt obou faktorů se sice celkově více projevil u MMD, jehož sociální síť byla více strukturována do rodinných skupin (Mikula et al. 2022). Avšak jednotlivě byly bakterie u tohoto poddruhu přenášeny více na základě genetické příbuznosti, u panmiktického MMM pak měl větší vliv sociální přenos.

Podobnosti v GM potomků a jejich rodičů se projeví zejména v zadních částech střeva (caecum, colon). Zde měla podobnost dynamický průběh, který přibližně odpovídal jednotlivým fázím života mladého savce (Latham a Mason 2004) – od poklesu v počáteční fázi života během kojení

s postupně vzrůstajícím trendem po odstavu a opětovnému poklesu během osamostatňování. Zajímavým pozorováním byl podobný efekt u otce navzdory uniparentální péči o potomstvo u myši domácí.

Předkládaná práce ukazuje, že vhodně zvoleným designem experimentu (common garden) lze odfiltrout silné environmentální faktory, které vytvářejí velkou interindividuální variabilitu v GM jedinců divokých populací, a přitom lze stále zkoumat do velké míry přirozenou střevní mikrobiotu. Současně s dostatečným vzorkováním a použitím moderních sekvenačních a bioinformatických přístupů lze prozkoumat i velice jemné, avšak významné rozdíly. Navazující výzkum by tak mohl věnovat pozornost např. liniím rodu *Helicobacter*, jejichž náznaky hostitelské specificity by v budoucnu mohly přinést zajímavé odpovědi na otázky ohledně role střevní mikrobioty v mikroevolučních procesech. Pozornost by dále mohla být věnována výzkumu střevního mykobiomu, který u divokých populací není dostatečně prozkoumán.

5. Použitá literatura

- Adhikari, B., Kim, S. W. and Kwon, Y. M. 2019. Characterization of Microbiota Associated with Digesta and Mucosa in Different Regions of Gastrointestinal Tract of Nursery Pigs. - *IJMS* 20: 1630.
- Aghová, T., Kimura, Y., Bryja, J., Dobigny, G., Granjon, L. and Kergoat, G. J. 2018. Fossils know it best: Using a new set of fossil calibrations to improve the temporal phylogenetic framework of murid rodents (Rodentia: Muridae). - *Molecular Phylogenetics and Evolution* 128: 98–111.
- Agus, A., Denizot, J., Thévenot, J., Martinez-Medina, M., Massier, S., Sauvanet, P., Bernalier-Donadille, A., Denis, S., Hofman, P., Bonnet, R., Billard, E. and Barnich, N. 2016. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive *E. coli* infection and intestinal inflammation. - *Sci Rep* 6: 19032.
- Ahmad, H. I., Ahmad, M. J., Jabbar, F., Ahmar, S., Ahmad, N., Elokil, A. A. and Chen, J. 2020. The Domestication Makeup: Evolution, Survival, and Challenges. - *Front. Ecol. Evol.* 8: 103.
- Albenberg, L., Esipova, T. V., Judge, C. P., Bittinger, K., Chen, J., Laughlin, A., Grunberg, S., Baldasano, R. N., Lewis, J. D., Li, H., Thom, S. R., Bushman, F. D., Vinogradov, S. A. and Wu, G. D. 2014. Correlation Between Intraluminal Oxygen Gradient and Radial Partitioning of Intestinal Microbiota. - *Gastroenterology* 147: 1055-1063.e8.
- Alvarez-Perez, S., Mateos, A., Dominguez, L., Martinez-Nevado, E., Rodriguez-Bertos, A., Blanco, J. L. and Garcia, M. E. 2012. First isolation of the anamorph of *Kazachstania heterogenica* from a fatal infection in a primate host. - *Med Mycol* 50: 193–196.
- Amato, K. R., Yeoman, C. J., Kent, A., Righini, N., Carbonero, F., Estrada, A., Rex Gaskins, H., Stumpf, R. M., Yildirim, S., Torralba, M., Gillis, M., Wilson, B. A., Nelson, K. E., White, B. A. and Leigh, S. R. 2013. Habitat degradation impacts black howler monkey (*Alouatta pigra*) gastrointestinal microbiomes. - *The ISME Journal* 7: 1344–1353.
- Amato, K. R., Van Belle, S., Di Fiore, A., Estrada, A., Stumpf, R., White, B., Nelson, K. E., Knight, R. and Leigh, S. R. 2017. Patterns in Gut Microbiota Similarity Associated with Degree of Sociality among Sex Classes of a Neotropical Primate. - *Microb Ecol* 74: 250–258.
- Amato, K. R., Mallott, E. K., McDonald, D., Dominy, N. J., Goldberg, T., Lambert, J. E., Swedell, L., Metcalf, J. L., Gomez, A., Britton, G. A. O., Stumpf, R. M., Leigh, S. R. and Knight, R. 2019. Convergence of human and Old World monkey gut microbiomes demonstrates the importance of human ecology over phylogeny. - *Genome Biol* 20: 201.
- Anders, J. L., Moustafa, M. A. M., Mohamed, W. M. A., Hayakawa, T., Nakao, R. and Koizumi, I. 2021. Comparing the gut microbiome along the gastrointestinal tract of three sympatric species of wild rodents. - *Sci Rep* 11: 19929.
- Antonissen, G., Croubels, S., Pasmans, F., Ducatelle, R., Eeckhaut, V., Devreese, M., Verlinden, M., Haesebrouck, F., Eeckhout, M., De Saeger, S., Antlinger, B., Novak, B., Martel, A. and Van Immerseel, F. 2015. Fumonisin affect the intestinal microbial homeostasis in broiler chickens, predisposing to necrotic enteritis. - *Vet Res* 46: 98.
- Antwis, R. E., Lea, J. M. D., Unwin, B. and Shultz, S. 2018. Gut microbiome composition is associated with spatial structuring and social interactions in semi-feral Welsh Mountain ponies. - *Microbiome* 6: 207.
- Antwis, R. E., Beresford, N. A., Jackson, J. A., Fawkes, R., Barnett, C. L., Potter, E., Walker, L., Gaschak, S. and Wood, M. D. 2021. Impacts of radiation exposure on the bacterial and fungal

- microbiome of small mammals in the Chernobyl Exclusion Zone. - *Journal of Animal Ecology* 90: 2172–2187.
- Atherton, J. C. and Blaser, M. J. 2009. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. - *J. Clin. Invest.* 119: 2475–2487.
- Auffray, J.-C. and Britton-Davidian, J. 2012. The house mouse and its relatives: systematics and taxonomy. - In: Macholán, M. et al. (eds), *Evolution of the House Mouse*. 1st ed.n. Cambridge University Press, pp. 1–34.
- Avershina, E., Larsen, M. G., Aspholm, M., Lindback, T., Storror, O., Øien, T., Johnsen, R. and Rudi, K. 2020. Culture dependent and independent analyses suggest a low level of sharing of endospore-forming species between mothers and their children. - *Sci Rep* 10: 1832.
- Axelsson, E., Ratnakumar, A., Arendt, M.-L., Maqbool, K., Webster, M. T., Perloski, M., Liberg, O., Arnemo, J. M., Hedhammar, Å. and Lindblad-Toh, K. 2013. The genomic signature of dog domestication reveals adaptation to a starch-rich diet. - *Nature* 495: 360–364.
- Baj, J., Forma, A., Sitarz, M., Portincasa, P., Garruti, G., Krasowska, D. and Maciejewski, R. 2020. *Helicobacter pylori* Virulence Factors—Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. - *Cells* 10: 27.
- Bansil, R., Celli, J. P., Hardcastle, J. M. and Turner, B. S. 2013. The Influence of Mucus Microstructure and Rheology in *Helicobacter pylori* Infection. - *Front. Immunol.* 4:310.
- Barko, P. C., McMichael, M. A., Swanson, K. S. and Williams, D. A. 2018. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. - *Veterinary Internal Medicine* 32: 9–25.
- Benson, A. K., Kelly, S. A., Legge, R., Ma, F., Low, S. J., Kim, J., Zhang, M., Oh, P. L., Nehrenberg, D., Hua, K., Kachman, S. D., Moriyama, E. N., Walter, J., Peterson, D. A. and Pomp, D. 2010. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. - *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107: 18933–18938.
- Beresford-Jones, B. S., Forster, S. C., Stares, M. D., Notley, G., Viciani, E., Browne, H. P., Boehmler, D. J., Soderholm, A. T., Kumar, N., Vervier, K., Cross, J. R., Almeida, A., Lawley, T. D. and Pedicord, V. A. 2022. The Mouse Gastrointestinal Bacteria Catalogue enables translation between the mouse and human gut microbiotas via functional mapping. - *Cell Host & Microbe* 30: 124–138.e8.
- Beura, L. K., Hamilton, S. E., Bi, K., Schenkel, J. M., Odumade, O. A., Casey, K. A., Thompson, E. A., Fraser, K. A., Rosato, P. C., Filali-Mouhim, A., Sekaly, R. P., Jenkins, M. K., Vezys, V., Haining, W. N., Jameson, S. C. and Masopust, D. 2016. Normalizing the environment recapitulates adult human immune traits in laboratory mice. - *Nature* 532: 512–516.
- Bitto, A., Ito, T. K., Pineda, V. V., LeTexier, N. J., Huang, H. Z., Sutlief, E., Tung, H., Vizzini, N., Chen, B., Smith, K., Meza, D., Yajima, M., Beyer, R. P., Kerr, K. F., Davis, D. J., Gillespie, C. H., Snyder, J. M., Treuting, P. M. and Kaeberlein, M. 2016. Transient rapamycin treatment can increase lifespan and healthspan in middle-aged mice. - *eLife* 5: e16351.
- Blaser, M. J., Devkota, S., McCoy, K. D., Relman, D. A., Yassour, M. and Young, V. B. 2021. Lessons learned from the prenatal microbiome controversy. - *Microbiome* 9: 8.
- Bonhomme, F. and Searle, J. B. 2012. House mouse phylogeography. - In: Macholán, M. et al. (eds), *Evolution of the House Mouse*. 1st ed.n. Cambridge University Press, pp. 278–296.

- Borruso, L., Checcucci, A., Torti, V., Correa, F., Sandri, C., Luise, D., Cavani, L., Modesto, M., Spiezio, C., Mimmo, T., Cesco, S., Di Vito, M., Bugli, F., Randrianarison, R. M., Gamba, M., Rarojoson, N. J., Zaborra, C. A., Mattarelli, P., Trevisi, P. and Giacomini, C. 2021. I Like the Way You Eat It: Lemur (*Indri indri*) Gut Mycobiome and Geophagy. - *Microb Ecol* 82: 215–223.
- Boursot, P., Auffray, J.-C., Britton-Davidian, J. and Bonhomme, F. 1993. The Evolution of House Mice. - *Annu. Rev. Ecol. Syst.* 24: 119–152.
- Bowerman, K. L., Knowles, S. C. L., Bradley, J. E., Baltrūnaitė, L., Lynch, M. D. J., Jones, K. M. and Hugenholtz, P. 2021. Effects of laboratory domestication on the rodent gut microbiome. - *ISME Communications* 1: 49.
- Bronson, F. H. 1979. The Reproductive Ecology of the House Mouse. - *The Quarterly Review of Biology* 54: 265–299.
- Brooks, A. W., Kohl, K. D., Brucker, R. M., Van Opstal, E. J. and Bordenstein, S. R. 2016. Phyllosymbiosis: Relationships and Functional Effects of Microbial Communities across Host Evolutionary History (D Relman, Ed.). - *PLoS Biol* 14: e2000225.
- Brucker, R. M. and Bordenstein, S. R. 2013. The Hologenomic Basis of Speciation: Gut Bacteria Cause Hybrid Lethality in the Genus *Nasonia*. - *Science* 341: 667–669.
- Bubier, J. A., Chesler, E. J. and Weinstock, G. M. 2021. Host genetic control of gut microbiome composition. - *Mamm Genome* 32: 263–281.
- Burgin, C. J., Colella, J. P., Kahn, P. L. and Upham, N. S. 2018. How many species of mammals are there? - *Journal of Mammalogy* 99: 1–14.
- Cao, Z., Sugimura, N., Burgermeister, E., Ebert, M. P., Zuo, T. and Lan, P. 2022. The gut virome: A new microbiome component in health and disease. - *eBioMedicine* 81: 104113.
- Carding, S., Verbeke, K., Vipond, D. T., Corfe, B. M. and Owen, L. J. 2015. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. - *Microbial Ecology in Health & Disease* 26: 26191.
- Caruso, R., Ono, M., Bunker, M. E., Núñez, G. and Inohara, N. 2019. Dynamic and Asymmetric Changes of the Microbial Communities after Cohousing in Laboratory Mice. - *Cell Reports* 27: 3401-3412.e3.
- Chen, Y., Zheng, H., Zhang, G., Chen, F., Chen, L. and Yang, Z. 2020. High *Oscillospira* abundance indicates constipation and low BMI in the Guangdong Gut Microbiome Project. - *Sci Rep* 10: 9364.
- Chen, L., Wang, D., Garmaeva, S., Kurilshikov, A., Vich Vila, A., Gacesa, R., Sinha, T., Segal, E., Weersma, R. K., Wijmenga, C., Zhernakova, A. and Fu, J. 2021. The long-term genetic stability and individual specificity of the human gut microbiome. - *Cell* 184: 2302-2315.e12.
- Čížková, D., Ďureje, L., Piálek, J. and Kreisinger, J. 2021. Experimental validation of small mammal gut microbiota sampling from faeces and from the caecum after death. - *Heredity* 127: 141–150.
- Čížková, D., Schmiedová, L., Kváč, M., Sak, B., Macholán, M., Piálek, J. and Kreisinger, J. 2024. The effect of host admixture on wild house mouse gut microbiota is weak when accounting for spatial autocorrelation. - *Molecular Ecology* 33: e17192.
- Clayton, J. B., Vangay, P., Huang, H., Ward, T., Hillmann, B. M., Al-Ghalith, G. A., Travis, D. A., Long, H. T., Tuan, B. V., Minh, V. V., Cabana, F., Nadler, T., Toddes, B., Murphy, T., Glander, K. E., Johnson, T. J. and Knights, D. 2016. Captivity humanizes the primate microbiome. - *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 113: 10376–10381.

- Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W. and Knight, R. 2012. The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. - *Cell* 148: 1258–1270.
- Collinder, E., Björnhag, G., Cardona, M., Norin, E., Rehbinder, C. and Midtvedt, T. 2003. Gastrointestinal Host–Microbial Interactions in Mammals and Fish: Comparative Studies in Man, Mice, Rats, Pigs, Horses, Cows, Elks, Reindeers, Salmon and Cod. - *Microbial Ecology in Health and Disease* 15: 66–78.
- Cryan, J. F., O’Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cusotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O’Connor, R., Cruz-Pereira, J. S., Peterson, V. L., Rea, K., Ritz, N. L., Sherwin, E., Spichak, S., Teichman, E. M., Van De Wouw, M., Ventura-Silva, A. P., Wallace-Fitzsimons, S. E., Hyland, N., Clarke, G. and Dinan, T. G. 2019. The Microbiota-Gut-Brain Axis. - *Physiological Reviews* 99: 1877–2013.
- Cucchi, T., Auffray, J.-C. and Vigne, J.-D. 2012. On the origin of the house mouse synanthropy and dispersal in the Near East and Europe: zooarchaeological review and perspectives. - In: Macholán, M. et al. (eds), *Evolution of the House Mouse*. 1st ed.n. Cambridge University Press, pp. 65–93.
- Cucchi, T., Papayianni, K., Cersoy, S., Aznar-Cormano, L., Zazzo, A., Debruyne, R., Berthon, R., Bălăşescu, A., Simmons, A., Valla, F., Hamilakis, Y., Mavridis, F., Mashkour, M., Darvish, J., Siahsarvi, R., Biglari, F., Petrie, C. A., Weeks, L., Sardari, A., Maziar, S., Denys, C., Orton, D., Jenkins, E., Zeder, M., Searle, J. B., Larson, G., Bonhomme, F., Auffray, J.-C. and Vigne, J.-D. 2020. Tracking the Near Eastern origins and European dispersal of the western house mouse. - *Sci Rep* 10: 8276.
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J. and Turnbaugh, P. J. 2014. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. - *Nature* 505: 559–563.
- de Goffau, M. C., Lager, S., Sovio, U., Gaccioli, F., Cook, E., Peacock, S. J., Parkhill, J., Charnock-Jones, D. S. and Smith, G. C. S. 2019. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens. - *Nature* 572: 329–334.
- de Jonge, N., Carlsen, B., Christensen, M. H., Pertoldi, C. and Nielsen, J. L. 2022. The Gut Microbiome of 54 Mammalian Species. - *Front. Microbiol.* 13: 886252.
- Debray, R., Herbert, R. A., Jaffe, A. L., Crits-Christoph, A., Power, M. E. and Koskella, B. 2022. Priority effects in microbiome assembly. - *Nat Rev Microbiol* 20: 109–121.
- Debray, R., Tung, J. and Archie, E. A. 2024. Ecology and Evolution of the Social Microbiome. - *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics* 55: 89–114.
- Delsuc, F., Metcalf, J. L., Wegener Parfrey, L., Song, S. J., González, A. and Knight, R. 2014. Convergence of gut microbiomes in myrmecophagous mammals. - *Molecular Ecology* 23: 1301–1317.
- Dobson, G. P., Letson, H. L., Biros, E. and Morris, J. 2019. Specific pathogen-free (SPF) animal status as a variable in biomedical research: Have we come full circle? - *EBioMedicine* 41: 42–43.
- Dobzhansky, T. G. 1937. *Genetics and the origin of species*. - Columbia University Press.
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N. and Knight, R. 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. - *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107: 11971–11975.

- Donaldson, G. P., Lee, S. M. and Mazmanian, S. K. 2016. Gut biogeography of the bacterial microbiota. - *Nat Rev Microbiol* 14: 20–32.
- Driscoll, C. A., Macdonald, D. W. and O'Brien, S. J. 2009. From wild animals to domestic pets, an evolutionary view of domestication. - *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106: 9971–9978.
- Dubois, A., Berg, D. E., Incecik, E. T., Fiala, N., Heman-Ackah, L. M., Del Valle, J., Yang, M., Wirth, H.-P., Perez-Perez, G. I. and Blaser, M. J. 1999. Host specificity of *Helicobacter pylori* strains and host responses in experimentally challenged nonhuman primates. - *Gastroenterology* 116: 90–96.
- Duplantier, J.-M., Orth, A., Catalan, J. and Bonhomme, F. 2002. Evidence for a mitochondrial lineage originating from the Arabian peninsula in the Madagascar house mouse (*Mus musculus*). - *Heredity* 89: 154–158.
- Earle, K. A., Billings, G., Sigal, M., Lichtman, J. S., Hansson, G. C., Elias, J. E., Amieva, M. R., Huang, K. C. and Sonnenburg, J. L. 2015. Quantitative Imaging of Gut Microbiota Spatial Organization. - *Cell Host & Microbe* 18: 478–488.
- Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E. and Relman, D. A. 2005. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. - *Science* 308: 1635–1638.
- Egan, M., Dempsey, E., Ryan, C. A., Ross, R. P. and Stanton, C. 2021. The Sporobiota of the Human Gut. - *Gut Microbes* 13: 1863134.
- Eren, A. M., Sogin, M. L., Morrison, H. G., Vineis, J. H., Fisher, J. C., Newton, R. J. and McLellan, S. L. 2015. A single genus in the gut microbiome reflects host preference and specificity. - *The ISME Journal* 9: 90–100.
- Ericsson, A. C. and Franklin, C. L. 2021. The gut microbiome of laboratory mice: considerations and best practices for translational research. - *Mamm Genome* 32: 239–250.
- Falush, D., Wirth, T., Linz, B., Pritchard, J. K., Stephens, M., Kidd, M., Blaser, M. J., Graham, D. Y., Vacher, S., Perez-Perez, G. I., Yamaoka, Y., Mégraud, F., Otto, K., Reichard, U., Katzowitsch, E., Wang, X., Achtman, M. and Suerbaum, S. 2003. Traces of Human Migrations in *Helicobacter pylori* Populations. - *Science* 299: 1582–1585.
- Fan, P., Bian, B., Teng, L., Nelson, C. D., Driver, J., Elzo, M. A. and Jeong, K. C. 2020. Host genetic effects upon the early gut microbiota in a bovine model with graduated spectrum of genetic variation. - *The ISME Journal* 14: 302–317.
- Farré-Maduell, E. and Casals-Pascual, C. 2019. The origins of gut microbiome research in Europe: From Escherich to Nissle. - *Human Microbiome Journal* 14: 100065.
- Feldhaar, H. 2011. Bacterial symbionts as mediators of ecologically important traits of insect hosts. - *Ecological Entomology* 36: 533–543.
- Fenn, J., Taylor, C., Goertz, S., Wanelik, K. M., Paterson, S., Begon, M., Jackson, J. and Bradley, J. 2023. Discrete patterns of microbiome variability across timescales in a wild rodent population. - *BMC Microbiol* 23: 87.
- Féron, C. and Gouat, P. 2007. Paternal care in the mound-building mouse reduces inter-litter intervals. - *Reprod. Fertil. Dev.* 19: 425.

- Flahou, B., De Baere, T., Chiers, K., Pasmans, F., Haesebrouck, F. and Ducatelle, R. 2010. Gastric Infection with *Kazachstania heterogenica* Influences the Outcome of a *Helicobacter suis* Infection in Mongolian Gerbils. - *Helicobacter* 15: 67–75.
- Forejt, J. 2017. Hybrid Sterility, Mouse. - In: Reference Module in Life Sciences. Elsevier, pp. B9780128096338065584.
- Frese, S. A., Benson, A. K., Tannock, G. W., Loach, D. M., Kim, J., Zhang, M., Oh, P. L., Heng, N. C. K., Patil, P. B., Juge, N., MacKenzie, D. A., Pearson, B. M., Lapidus, A., Dalin, E., Tice, H., Goltsman, E., Land, M., Hauser, L., Ivanova, N., Kyrpides, N. C. and Walter, J. 2011. The Evolution of Host Specialization in the Vertebrate Gut Symbiont *Lactobacillus reuteri* (DS Guttman, Ed.). - *PLoS Genet* 7: e1001314.
- Friedman, E. S., Bittinger, K., Esipova, T. V., Hou, L., Chau, L., Jiang, J., Mesaros, C., Lund, P. J., Liang, X., FitzGerald, G. A., Goulian, M., Lee, D., Garcia, B. A., Blair, I. A., Vinogradov, S. A. and Wu, G. D. 2018. Microbes vs. chemistry in the origin of the anaerobic gut lumen. - *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 115: 4170–4175.
- Fu, H., Zhang, L., Fan, C., Liu, C., Li, W., Cheng, Q., Zhao, X., Jia, S. and Zhang, Y. 2021. Environment and host species identity shape gut microbiota diversity in sympatric herbivorous mammals. - *Microbial Biotechnology* 14: 1300–1315.
- Fujiwara, K., Kawai, Y., Takada, T., Shiroishi, T., Saitou, N., Suzuki, H. and Osada, N. 2022. Insights into *Mus musculus* Population Structure across Eurasia Revealed by Whole-Genome Analysis (D Enard, Ed.). - *Genome Biology and Evolution* 14: evac068.
- Gaboriau-Routhiau, V., Rakotobe, S., Lécuyer, E., Mulder, I., Lan, A., Bridonneau, C., Rochet, V., Pisi, A., De Paepe, M., Brandi, G., Eberl, G., Snel, J., Kelly, D. and Cerf-Bensussan, N. 2009. The Key Role of Segmented Filamentous Bacteria in the Coordinated Maturation of Gut Helper T Cell Responses. - *Immunity* 31: 677–689.
- Gallotti, A. C., Lombera, M., Pinto, K., Pinilla, I., Zaragoza, O. and Cuétara, M. S. 2023. *Kazachstania slooffiae*, an emerging pathogen to watch for in humans? - *Medical Mycology Case Reports* 42: 100604.
- Gerasimov, S., Nikolov, H., Mihailova, V., Auffray, J.-C. and Bonhomme, F. 1990. Morphometric step-wise discriminant analysis of the five genetically determined European taxa of the genus *Mus*. - *Biological Journal of the Linnean Society* 41: 47–64.
- Gerrick, E. R., Zlitni, S., West, P. T., Carter, M. M., Mechler, C. M., Olm, M. R., Caffrey, E. B., Li, J. A., Higginbottom, S. K., Severyn, C. J., Kracke, F., Spormann, A. M., Sonnenburg, J. L., Bhatt, A. S. and Howitt, M. R. 2024. Metabolic diversity in commensal protists regulates intestinal immunity and trans-kingdom competition. - *Cell* 187: 62-78.e20.
- Gibson, K. M., Nguyen, B. N., Neumann, L. M., Miller, M., Buss, P., Daniels, S., Ahn, M. J., Crandall, K. A. and Pukazhenthi, B. 2019. Gut microbiome differences between wild and captive black rhinoceros – implications for rhino health. - *Sci Rep* 9: 7570.
- Go, M. F. 2002. Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. - *Aliment Pharmacol Ther* 16: 3–15.
- Godó, L., Valkó, O., Borza, S., Ferenc, A., Kiss, R., Lukács, K. and Deák, B. 2025. Effects of mound building and caching by steppe mouse (*Mus spicilegus* Petényi) on the vegetation in agroecosystems. - *Agriculture, Ecosystems & Environment* 379: 109359.

- Goertz, S., De Menezes, A. B., Birtles, R. J., Fenn, J., Lowe, A. E., MacColl, A. D. C., Poulin, B., Young, S., Bradley, J. E. and Taylor, C. H. 2019. Geographical location influences the composition of the gut microbiota in wild house mice (*Mus musculus domesticus*) at a fine spatial scale (BA Wilson, Ed.). - PLoS ONE 14: e0222501.
- Gomaa, E. Z. 2020. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. - Antonie van Leeuwenhoek 113: 2019–2040.
- Gregorová, S. and Forejt, J. 2000. PWD/Ph and PWK/Ph inbred mouse strains of *Mus m. musculus* subspecies--a valuable resource of phenotypic variations and genomic polymorphisms. - Folia Biol (Praha) 46: 31–41.
- Gresse, R., Chaucheyras-Durand, F., Fleury, M. A., Van De Wiele, T., Forano, E. and Blanquet-Diot, S. 2017. Gut Microbiota Dysbiosis in Postweaning Piglets: Understanding the Keys to Health. - Trends in Microbiology 25: 851–873.
- Grieneisen, L. E., Charpentier, M. J. E., Alberts, S. C., Blekhman, R., Bradburd, G., Tung, J. and Archie, E. A. 2019. Genes, geology and germs: gut microbiota across a primate hybrid zone are explained by site soil properties, not host species. - Proc. R. Soc. B. 286: 20190431.
- Groó, Z., Szenczi, P., Bánszegi, O. and Altbäcker, V. 2013. Natal dispersal in two mice species with contrasting social systems. - Behav Ecol Sociobiol 67: 235–242.
- Groussin, M., Mazel, F., Sanders, J. G., Smillie, C. S., Lavergne, S., Thuiller, W. and Alm, E. J. 2017. Unraveling the processes shaping mammalian gut microbiomes over evolutionary time. - Nat Commun 8: 14319.
- Groussin, M., Mazel, F. and Alm, E. J. 2020. Co-evolution and Co-speciation of Host-Gut Bacteria Systems. - Cell Host & Microbe 28: 12–22.
- Gu, S., Chen, D., Zhang, J.-N., Lv, X., Wang, K., Duan, L.-P., Nie, Y. and Wu, X.-L. 2013. Bacterial Community Mapping of the Mouse Gastrointestinal Tract (C Dale, Ed.). - PLoS ONE 8: e74957.
- Guénet, J.-L., Orth, A. and Bonhomme, F. 2012. Origins and Phylogenetic Relationships of the Laboratory Mouse. - In: The Laboratory Mouse. Elsevier, pp. 3–20.
- Gutiérrez-Guerrero, Y. T., Phifer-Rixey, M. and Nachman, M. W. 2024. Across two continents: The genomic basis of environmental adaptation in house mice (*Mus musculus domesticus*) from the Americas (AO Bergland, Ed.). - PLoS Genet 20: e1011036.
- Hanski, E., Raulo, A. and Knowles, S. C. L. 2024. Early-life gut microbiota assembly patterns are conserved between laboratory and wild mice. - Commun Biol 7: 1456.
- Hart, M. L., Ericsson, A. C. and Franklin, C. L. 2017. Differing Complex Microbiota Alter Disease Severity of the IL-10^{-/-} Mouse Model of Inflammatory Bowel Disease. - Front. Microbiol. 8: 792.
- Hedblom, G. A., Reiland, H. A., Sylte, M. J., Johnson, T. J. and Baumler, D. J. 2018. Segmented Filamentous Bacteria – Metabolism Meets Immunity. - Front. Microbiol. 9: 1991.
- Heijtz, R. D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., Hibberd, M. L., Forssberg, H. and Pettersson, S. 2011. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. - Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 108: 3047–3052.
- Hendry, A. P., Farrugia, T. J. and Kinnison, M. T. 2008. Human influences on rates of phenotypic change in wild animal populations. - Molecular Ecology 17: 20–29.

- Henig, R. M. 2000. The monk in the garden: the lost and found genius of Gregor Mendel, the father of genetics. - Houghton Mifflin.
- Hiadlovská, Z., Macholán, M., Mikula, O. and Vošlajerová Bímová, B. 2014. The meek inherit the earth: less aggressive wild mice are more successful in challenging situations: Aggressiveness and Challenging Situations. - Biol J Linn Soc Lond 113: 310–319.
- Hill, G. E., Havird, J. C., Sloan, D. B., Burton, R. S., Greening, C. and Dowling, D. K. 2019. Assessing the fitness consequences of mitonuclear interactions in natural populations. - Biological Reviews 94: 1089–1104.
- Hooper, L. V., Littman, D. R. and Macpherson, A. J. 2012. Interactions Between the Microbiota and the Immune System. - Science 336: 1268–1273.
- Hosokawa, T., Kikuchi, Y., Nikoh, N., Shimada, M. and Fukatsu, T. 2006. Strict Host-Symbiont Cospeciation and Reductive Genome Evolution in Insect Gut Bacteria (J Eisen, Ed.). - PLoS Biol 4: e337.
- Hu, Y., Hu, S., Wang, W., Wu, X., Marshall, F. B., Chen, X., Hou, L. and Wang, C. 2014. Earliest evidence for commensal processes of cat domestication. - Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 111: 116–120.
- Huang, H., Wang, Q., Yang, Y., Zhong, W., He, F. and Li, J. 2024. The mycobiome as integral part of the gut microbiome: crucial role of symbiotic fungi in health and disease. - Gut Microbes 16: 2440111.
- Hughenoltz, F. and de Vos, W. M. 2018. Mouse models for human intestinal microbiota research: a critical evaluation. - Cell. Mol. Life Sci. 75: 149–160.
- Ingala, M. R., Simmons, N. B. and Perkins, S. L. 2018. Bats Are an Untapped System for Understanding Microbiome Evolution in Mammals (K McMahon, Ed.). - mSphere 3: e00397-18.
- Islam, M. Z., Jozipovic, D., Lopez, P. A., Krych, L., Correia, B. S. B., Bertram, H. C., Hansen, A. K. and Hansen, C. H. F. 2024. Wild-Mouse-Derived Gut Microbiome Transplantation in Laboratory Mice Partly Alleviates House-Dust-Mite-Induced Allergic Airway Inflammation. - Microorganisms 12: 2499.
- Ivanov, I. I., Atarashi, K., Manel, N., Brodie, E. L., Shima, T., Karaoz, U., Wei, D., Goldfarb, K. C., Santee, C. A., Lynch, S. V., Tanoue, T., Imaoka, A., Itoh, K., Takeda, K., Umesaki, Y., Honda, K. and Littman, D. R. 2009. Induction of Intestinal Th17 Cells by Segmented Filamentous Bacteria. - Cell 139: 485–498.
- Jakobsson, H. E., Rodríguez-Piñeiro, A. M., Schütte, A., Ermund, A., Boysen, P., Bemark, M., Sommer, F., Bäckhed, F., Hansson, G. C. and Johansson, M. E. 2015. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. - EMBO Reports 16: 164–177.
- James, S. A., Parker, A., Purse, C., Telatin, A., Baker, D., Holmes, S., Durham, J., Funnell, S. G. P. and Carding, S. R. 2022. The Cynomolgus Macaque Intestinal Mycobiome Is Dominated by the *Kazachstania* Genus and *K. pintolopesii* Species. - JoF 8: 1054.
- Janson, E. M., Stireman, J. O., Singer, M. S. and Abbot, P. 2008. Phytophagous insect-microbe mutualisms and adaptive evolutionary diversification. - Evolution 62: 997–1012.
- Ji, B. and Nielsen, J. 2015. From next-generation sequencing to systematic modeling of the gut microbiome. - Front. Genet. 6: 219.

- Jiang, H., Chen, W., Su, L., Huang, M., Lin, L., Su, Q., Li, G., Ahmad, H. I., Li, L., Zhang, X., Li, H. and Chen, J. 2020. Impact of host intraspecies genetic variation, diet, and age on bacterial and fungal intestinal microbiota in tigers. - *MicrobiologyOpen* 9: e1050.
- Kamareddine, L., Najjar, H., Sohail, M. U., Abdulkader, H. and Al-Asmakh, M. 2020. The Microbiota and Gut-Related Disorders: Insights from Animal Models. - *Cells* 9: 2401.
- Karasov, W. H. and Douglas, A. E. 2013. Comparative Digestive Physiology. - In: Prakash, Y. S. (ed), *Comprehensive Physiology*. 1st ed.n. Wiley, pp. 741–783.
- Kastl, A. J., Terry, N. A., Wu, G. D. and Albenberg, L. G. 2020. The Structure and Function of the Human Small Intestinal Microbiota: Current Understanding and Future Directions. - *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 9: 33–45.
- Kayali, S., Manfredi, M., Gaiani, F., Bianchi, L., Bizzarri, B., Leandro, G., Di Mario, F. and de' Angelis, G. L. 2018. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. - *Acta Bio Medica Atenei Parmensis* 89: 72–76.
- Keane, T. M., Goodstadt, L., Danecek, P., White, M. A., Wong, K., Yalcin, B., Heger, A., Agam, A., Slater, G., Goodson, M., Furlotte, N. A., Eskin, E., Nellåker, C., Whitley, H., Cleak, J., Janowitz, D., Hernandez-Pliego, P., Edwards, A., Belgard, T. G., Oliver, P. L., McIntyre, R. E., Bhomra, A., Nicod, J., Gan, X., Yuan, W., Van Der Weyden, L., Steward, C. A., Bala, S., Stalker, J., Mott, R., Durbin, R., Jackson, I. J., Czechanski, A., Guerra-Assunção, J. A., Donahue, L. R., Reinholdt, L. G., Payseur, B. A., Ponting, C. P., Birney, E., Flint, J. and Adams, D. J. 2011. Mouse genomic variation and its effect on phenotypes and gene regulation. - *Nature* 477: 289–294.
- Keenan, J. I., Beaugie, C. R., Jasmann, B., Potter, H. C., Collett, J. A. and Frizelle, F. A. 2010. *Helicobacter* species in the human colon. - *Colorectal Disease* 12: 48–53.
- Kennedy, K. M., de Goffau, M. C., Perez-Muñoz, M. E., Arrieta, M.-C., Bäckhed, F., Bork, P., Braun, T., Bushman, F. D., Dore, J., De Vos, W. M., Earl, A. M., Eisen, J. A., Elovitz, M. A., Ganai-Vonarburg, S. C., Gänzle, M. G., Garrett, W. S., Hall, L. J., Hornef, M. W., Huttenhower, C., Konnikova, L., Lebeer, S., Macpherson, A. J., Massey, R. C., McHardy, A. C., Koren, O., Lawley, T. D., Ley, R. E., O'Mahony, L., O'Toole, P. W., Pamer, E. G., Parkhill, J., Raes, J., Rattei, T., Salonen, A., Segal, E., Segata, N., Shanahan, F., Sloboda, D. M., Smith, G. C. S., Sokol, H., Spector, T. D., Surette, M. G., Tannock, G. W., Walker, A. W., Yassour, M. and Walter, J. 2023. Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies. - *Nature* 613: 639–649.
- Khachatryan, Z. A., Ktsoyan, Z. A., Manukyan, G. P., Kelly, D., Ghazaryan, K. A. and Aminov, R. I. 2008. Predominant Role of Host Genetics in Controlling the Composition of Gut Microbiota (JA Fraser, Ed.). - *PLoS ONE* 3: e3064.
- König, B. and Markl, H. 1987. Maternal care in house mice: I. The weaning strategy as a means for parental manipulation of offspring quality. - *Behav Ecol Sociobiol* 20: 1–9.
- Konikoff, T. and Gophna, U. 2016. *Oscillospira* : a Central, Enigmatic Component of the Human Gut Microbiota. - *Trends in Microbiology* 24: 523–524.
- Kralova, J. S., Fidel, L., Donic, C., Ben-Dor, S. and Jung, S. 2024. Draft genome of *Kazachstania heterogenica* var. *weizmannii*, a commensal fungus of the mouse digestive tract (JE Stajich, Ed.). - *Microbiol Resour Announc* 13: e00115-24.

- Kreisinger, J., Čížková, D., Vohánka, J. and Piálek, J. 2014. Gastrointestinal microbiota of wild and inbred individuals of two house mouse subspecies assessed using high-throughput parallel pyrosequencing. - *Molecular Ecology* 23: 5048–5060.
- Kreisinger, J., Bastien, G., Hauffe, H. C., Marchesi, J. and Perkins, S. E. 2015. Interactions between multiple helminths and the gut microbiota in wild rodents. - *Phil. Trans. R. Soc. B* 370: 20140295.
- Kubovčíak, J., Schmiedová, L., Albrecht, T., Těšický, M., Tomášek, O., Kauzálová, T. and Kreisinger, J. 2022. Within-community variation of interspecific divergence patterns in passerine gut microbiota. - *Ecology and Evolution* 12: e9071.
- Kurtzman, C. P., Robnett, C. J., Ward, J. M., Brayton, C., Gorelick, P. and Walsh, T. J. 2005. Multigene Phylogenetic Analysis of Pathogenic *Candida* Species in the *Kazachstania* (*Arxiozyma*) *telluris* Complex and Description of Their Ascosporic States as *Kazachstania bovina* sp. nov., *K. heterogenica* sp. nov., *K. pintolopesii* sp. nov., and *K. slooffiae* sp. nov. - *J Clin Microbiol* 43: 101–111.
- Las Heras, V., Melgar, S., MacSharry, J. and Gahan, C. G. M. 2022. The Influence of the Western Diet on Microbiota and Gastrointestinal Immunity. - *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 13: 489–512.
- Latham, N. and Mason, G. 2004. From house mouse to mouse house: the behavioural biology of free-living *Mus musculus* and its implications in the laboratory. - *Applied Animal Behaviour Science* 86: 261–289.
- Laukens, D., Brinkman, B. M., Raes, J., De Vos, M. and Vandenabeele, P. 2016. Heterogeneity of the gut microbiome in mice: guidelines for optimizing experimental design (BH Normark, Ed.). - *FEMS Microbiology Reviews* 40: 117–132.
- Lawal, R. A., Mathis, V. L., Barter, M. E., Charette, J. R., Garretson, A. and Dumont, B. L. 2022. Taxonomic assessment of two wild house mouse subspecies using whole-genome sequencing. - *Sci Rep* 12: 20866.
- LeBlanc, J. G., Milani, C., De Giori, G. S., Sesma, F., Van Sinderen, D. and Ventura, M. 2013. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. - *Current Opinion in Biotechnology* 24: 160–168.
- Lecompte, E., Aplin, K., Denys, C., Catzefflis, F., Chades, M. and Chevret, P. 2008. Phylogeny and biogeography of African Murinae based on mitochondrial and nuclear gene sequences, with a new tribal classification of the subfamily. - *BMC Evol Biol* 8: 199.
- Lee, J.-Y., Tsolis, R. M. and Bäuml, A. J. 2022. The microbiome and gut homeostasis. - *Science* 377: eabp9960.
- Leung, J. M., Budischak, S. A., Chung The, H., Hansen, C., Bowcutt, R., Neill, R., Shellman, M., Loke, P. and Graham, A. L. 2018. Rapid environmental effects on gut nematode susceptibility in re-wilded mice (J Gore, Ed.). - *PLoS Biol* 16: e2004108.
- Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S. and Gordon, J. I. 2006. Human gut microbes associated with obesity. - *Nature* 444: 1022–1023.
- Ley, R. E., Hamady, M., Lozupone, C., Turnbaugh, P. J., Ramey, R. R., Bircher, J. S., Schlegel, M. L., Tucker, T. A., Schrenzel, M. D., Knight, R. and Gordon, J. I. 2008. Evolution of Mammals and Their Gut Microbes. - *Science* 320: 1647–1651.
- Li, H., Li, T., Yao, M., Li, J., Zhang, S., Wirth, S., Cao, W., Lin, Q. and Li, X. 2016. Pika Gut May Select for Rare but Diverse Environmental Bacteria. - *Front. Microbiol.* 7: 1269.

- Li, J., Li, L., Jiang, H., Yuan, L., Zhang, L., Ma, J., Zhang, X., Cheng, M. and Chen, J. 2018. Fecal Bacteriome and Mycobiome in Bats with Diverse Diets in South China. - *Curr Microbiol* 75: 1352–1361.
- Li, Y., Fujiwara, K., Osada, N., Kawai, Y., Takada, T., Kryukov, A. P., Abe, K., Yonekawa, H., Shiroishi, T., Moriwaki, K., Saitou, N. and Suzuki, H. 2021. House mouse *Mus musculus* dispersal in East Eurasia inferred from 98 newly determined complete mitochondrial genome sequences. - *Heredity* 126: 132–147.
- Linnenbrink, M., Wang, J., Hardouin, E. A., Künzel, S., Metzler, D. and Baines, J. F. 2013. The role of biogeography in shaping diversity of the intestinal microbiota in house mice. - *Molecular Ecology* 22: 1904–1916.
- Linz, B., Balloux, F., Moodley, Y., Manica, A., Liu, H., Roumagnac, P., Falush, D., Stamer, C., Prugnolle, F., Van Der Merwe, S. W., Yamaoka, Y., Graham, D. Y., Perez-Trallero, E., Wadstrom, T., Suerbaum, S. and Achtman, M. 2007. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. - *Nature* 445: 915–918.
- Lkhagva, E., Chung, H.-J., Hong, J., Tang, W. H. W., Lee, S.-I., Hong, S.-T. and Lee, S. 2021. The regional diversity of gut microbiome along the GI tract of male C57BL/6 mice. - *BMC Microbiol* 21: 44.
- Lopez-Tello, J., Schofield, Z., Kiu, R., Dalby, M. J., Van Sinderen, D., Le Gall, G., Sferruzzi-Perri, A. N. and Hall, L. J. 2022. Maternal gut microbiota *Bifidobacterium* promotes placental morphogenesis, nutrient transport and fetal growth in mice. - *Cell. Mol. Life Sci.* 79: 386.
- Łopucki, R., Sajnaga, E., Kalwasińska, A., Klich, D., Kitowski, I., Stępień-Pyśniak, D. and Christensen, H. 2024. Green spaces contribute to structural resilience of the gut microbiota in urban mammals. - *Sci Rep* 14: 15508.
- Lu, H.-P., Lai, Y.-C., Huang, S.-W., Chen, H.-C., Hsieh, C. and Yu, H.-T. 2014. Spatial heterogeneity of gut microbiota reveals multiple bacterial communities with distinct characteristics. - *Sci Rep* 4: 6185.
- Lv, Q.-B., Meng, J.-X., Ma, H., Liu, R., Qin, Y., Qin, Y.-F., Geng, H.-L., Ni, H.-B. and Zhang, X.-X. 2023. Description of Gut Mycobiota Composition and Diversity of Caprinae Animals (NH Youssef, Ed.). - *Microbiol Spectr* 11: e02424-22.
- Macholán, M., Kryštufek, B. and Vohralík, V. 2003. The location of the *Mus musculus*/*M. domesticus* hybrid zone in the Balkans: clues from morphology. - *Acta Theriol* 48: 177–188.
- Macholán, M., Baird, S. J., Munclinger, P., Dufková, P., Bímová, B. and Piálek, J. 2008. Genetic conflict outweighs heterogametic incompatibility in the mouse hybrid zone? - *BMC Evol Biol* 8: 271.
- Macholán, M., Daniszová, K. and Hiadlovská, Z. 2023. The Expansion of House Mouse Major Urinary Protein Genes Likely Did Not Facilitate Commensalism with Humans. - *Genes* 14: 2090.
- Macholán, M., Baird, S. J. E., Fornůšková, A., Ďureje, L., Burgstaller, J. P., Goüy De Bellocq, J., Heitlinger, E., Klusáčková, P., Koshev, Y. and Piálek, J. 2024. A reappraisal of mitochondrial DNA introgression in the *Mus musculus musculus*/*Mus musculus domesticus* hybrid zone suggests ancient North-European associations between mice and humans. - *Zoological Journal of the Linnean Society* 202: zlae110.

- Mackie, R. I., Aminov, R. I., Hu, W., Klieve, A. V., Ouwerkerk, D., Sundset, M. A. and Kamagata, Y. 2003. Ecology of Uncultivated *Oscillospira* Species in the Rumen of Cattle, Sheep, and Reindeer as Assessed by Microscopy and Molecular Approaches. - *Appl Environ Microbiol* 69: 6808–6815.
- Mafra, D., Ribeiro, M., Fonseca, L., Regis, B., Cardozo, L. F. M. F., Fragoso Dos Santos, H., Emiliano De Jesus, H., Schultz, J., Shiels, P. G., Stenvinkel, P. and Rosado, A. 2022. Archaea from the gut microbiota of humans: Could be linked to chronic diseases? - *Anaerobe* 77: 102629.
- Mao, S., Zhang, M., Liu, J. and Zhu, W. 2015. Characterising the bacterial microbiota across the gastrointestinal tracts of dairy cattle: membership and potential function. - *Sci Rep* 5: 16116.
- Martin, R., Nauta, A., Ben Amor, K., Knippels, L., Knol, J. and Garssen, J. 2010. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. - *BM* 1: 367–382.
- Martinez-Medina, M., Denizot, J., Dreux, N., Robin, F., Billard, E., Bonnet, R., Darfeuille-Michaud, A. and Barnich, N. 2014. Western diet induces dysbiosis with increased *E coli* in CEABAC10 mice , alters host barrier function favouring AIEC colonisation. - *Gut* 63: 116–124.
- Martínez-Mota, R., Kohl, K. D., Orr, T. J. and Denise Dearing, M. 2020. Natural diets promote retention of the native gut microbiota in captive rodents. - *The ISME Journal* 14: 67–78.
- Masopust, D., Sivula, C. P. and Jameson, S. C. 2017. Of Mice, Dirty Mice, and Men: Using Mice To Understand Human Immunology. - *The Journal of Immunology* 199: 383–388.
- Maurice, C. F., Knowles, S. C. L., Ladau, J., Pollard, K. S., Fenton, A., Pedersen, A. B. and Turnbaugh, P. J. 2015. Marked seasonal variation in the wild mouse gut microbiota. - *The ISME Journal* 9: 2423–2434.
- Mazel, F., Guisan, A. and Parfrey, L. W. 2024. Transmission mode and dispersal traits correlate with host specificity in mammalian gut microbes. - *Molecular Ecology* 33: e16862.
- McKenzie, V. J., Song, S. J., Delsuc, F., Prest, T. L., Oliverio, A. M., Korpita, T. M., Alexiev, A., Amato, K. R., Metcalf, J. L., Kowalewski, M., Avenant, N. L., Link, A., Di Fiore, A., Seguin-Orlando, A., Feh, C., Orlando, L., Mendelson, J. R., Sanders, J. and Knight, R. 2017. The Effects of Captivity on the Mammalian Gut Microbiome. - *Integrative and Comparative Biology* 57: 690–704.
- Megli, C. J. and Coyne, C. B. 2022. Infections at the maternal–fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. - *Nat Rev Microbiol* 20: 67–82.
- Menon, R., Khanipov, K., Radnaa, E., Ganguly, E., Bento, G. F. C., Urrabaz-Garza, R., Kammala, A. K., Yaklic, J., Pyles, R., Golovko, G. and Tantengco, O. A. G. 2023. Amplification of microbial DNA from bacterial extracellular vesicles from human placenta. - *Front. Microbiol.* 14: 1213234.
- Metcalf, J. L., Song, S. J., Morton, J. T., Weiss, S., Seguin-Orlando, A., Joly, F., Feh, C., Taberlet, P., Coissac, E., Amir, A., Willerslev, E., Knight, R., McKenzie, V. and Orlando, L. 2017. Evaluating the impact of domestication and captivity on the horse gut microbiome. - *Sci Rep* 7: 15497.
- Mikula, O., Macholán, M., Ďureje, L., Hiadlovská, Z., Daniszová, K., Janotová, K. and Vošlajerová Bímová, B. 2022. House mouse subspecies do differ in their social structure. - *Ecology and Evolution* 12: e9683.
- Mistrick, J., Kipp, E. J., Weinberg, S. I., Adams, C. C., Larsen, P. A. and Craft, M. E. 2024. Microbiome diversity and zoonotic bacterial pathogen prevalence in *Peromyscus* mice from agricultural landscapes and synanthropic habitat. - *Molecular Ecology* 33: e17309.
- Moeller, A. H., Foerster, S., Wilson, M. L., Pusey, A. E., Hahn, B. H. and Ochman, H. 2016a. Social behavior shapes the chimpanzee pan-microbiome. - *Sci. Adv.* 2: e1500997.

- Moeller, A. H., Caro-Quintero, A., Mjungu, D., Georgiev, A. V., Lonsdorf, E. V., Muller, M. N., Pusey, A. E., Peeters, M., Hahn, B. H. and Ochman, H. 2016b. Cospeciation of gut microbiota with hominids. - *Science* 353: 380–382.
- Moeller, A. H., Suzuki, T. A., Lin, D., Lacey, E. A., Wasser, S. K. and Nachman, M. W. 2017. Dispersal limitation promotes the diversification of the mammalian gut microbiota. - *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 114: 13768–13773.
- Moeller, A. H., Suzuki, T. A., Phifer-Rixey, M. and Nachman, M. W. 2018. Transmission modes of the mammalian gut microbiota. - *Science* 362: 453–457.
- Montgomery, T. L., Künstner, A., Kennedy, J. J., Fang, Q., Asarian, L., Culp-Hill, R., D'Alessandro, A., Teuscher, C., Busch, H. and Krementsov, D. N. 2020. Interactions between host genetics and gut microbiota determine susceptibility to CNS autoimmunity. - *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117: 27516–27527.
- Morgan, M. 2008a. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis? - *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 62: 1181–1187.
- Morgan, M. 2008b. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and animals: zoonosis or humanosis? - *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 62: 1181–1187.
- Morgan, A. P., Hughes, J. J., Didion, J. P., Jolley, W. J., Campbell, K. J., Threadgill, D. W., Bonhomme, F., Searle, J. B. and De Villena, F. P.-M. 2022. Population structure and inbreeding in wild house mice (*Mus musculus*) at different geographic scales. - *Heredity* 129: 183–194.
- Moudra, A., Niederlova, V., Novotny, J., Schmiedova, L., Kubovciak, J., Matejkova, T., Drobek, A., Pribikova, M., Stopkova, R., Cizkova, D., Neuwirth, A., Michalik, J., Krizova, K., Hudcovic, T., Kolar, M., Kozakova, H., Kreisinger, J., Stopka, P. and Stepanek, O. 2021. Phenotypic and Clonal Stability of Antigen-Inexperienced Memory-like T Cells across the Genetic Background, Hygienic Status, and Aging. - *The Journal of Immunology* 206: 2109–2121.
- Muegge, B. D., Kuczynski, J., Knights, D., Clemente, J. C., González, A., Fontana, L., Henrissat, B., Knight, R. and Gordon, J. I. 2011. Diet Drives Convergence in Gut Microbiome Functions Across Mammalian Phylogeny and Within Humans. - *Science* 332: 970–974.
- Mueller, N. T., Bakacs, E., Combellick, J., Grigoryan, Z. and Dominguez-Bello, M. G. 2015. The infant microbiome development: mom matters. - *Trends Mol Med* 21: 109–117.
- Muller, H. J. 1942. Isolating mechanisms, evolution, and temperature. *Biology Symposium* 6, 71–125 (1942). - *Biology Symposium* 6: 71–125.
- Münger, E., Montiel-Castro, A. J., Langhans, W. and Pacheco-López, G. 2018. Reciprocal Interactions Between Gut Microbiota and Host Social Behavior. - *Front. Integr. Neurosci.* 12: 21.
- Nguyen, T. L. A., Vieira-Silva, S., Liston, A. and Raes, J. 2015. How informative is the mouse for human gut microbiota research? - *Disease Models & Mechanisms* 8: 1–16.
- Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W. and Pettersson, S. 2012. Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. - *Science* 336: 1262–1267.
- Nishida, A. H. and Ochman, H. 2018. Rates of gut microbiome divergence in mammals. - *Molecular Ecology* 27: 1884–1897.
- O' Donnell, M. M., Harris, H. M. B., Ross, R. P. and O'Toole, P. W. 2017. Core fecal microbiota of domesticated herbivorous ruminant, hindgut fermenters, and monogastric animals. - *MicrobiologyOpen* 6: e00509.

- Ochman, H., Worobey, M., Kuo, C.-H., Ndjango, J.-B. N., Peeters, M., Hahn, B. H. and Hugenholtz, P. 2010. Evolutionary Relationships of Wild Hominids Recapitulated by Gut Microbial Communities (M Achtman, Ed.). - PLoS Biol 8: e1000546.
- Oren, A. 2024. On validly published names, correct names, and changes in the nomenclature of phyla and genera of prokaryotes: a guide for the perplexed. - npj Biofilms Microbiomes 10: 20.
- Pan, X., Yang, Y. and Zhang, J.-R. 2014. Molecular basis of host specificity in human pathogenic bacteria. - Emerging Microbes & Infections 3: 1–10.
- Pan, J., Chui, L., Liu, T., Zheng, Q., Liu, X., Liu, L., Zhao, Y., Zhang, L., Song, M., Han, J., Huang, J., Tang, C., Tao, C., Zhao, J. and Wang, Y. 2023. Fecal Microbiota Was Reshaped in UCP1 Knock-In Pigs via the Adipose-Liver-Gut Axis and Contributed to Less Fat Deposition (W-H Chen, Ed.). - Microbiol Spectr 11: e03540-22.
- Pantoja-Feliciano, I. G., Clemente, J. C., Costello, E. K., Perez, M. E., Blaser, M. J., Knight, R. and Dominguez-Bello, M. G. 2013. Biphasic assembly of the murine intestinal microbiota during early development. - The ISME Journal 7: 1112–1115.
- Panzer, J. J., Romero, R., Greenberg, J. M., Winters, A. D., Galaz, J., Gomez-Lopez, N. and Theis, K. R. 2023. Is there a placental microbiota? A critical review and re-analysis of published placental microbiota datasets. - BMC Microbiol 23: 76.
- Paone, P. and Cani, P. D. 2020. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? - Gut 69: 2232–2243.
- Parks, D. H., Chuvochina, M., Rinke, C., Mussig, A. J., Chaumeil, P.-A. and Hugenholtz, P. 2022. GTDB: an ongoing census of bacterial and archaeal diversity through a phylogenetically consistent, rank normalized and complete genome-based taxonomy. - Nucleic Acids Research 50: D785–D794.
- Pascoe, E. L., Hauffe, H. C., Marchesi, J. R. and Perkins, S. E. 2017. Network analysis of gut microbiota literature: an overview of the research landscape in non-human animal studies. - The ISME Journal 11: 2644–2651.
- Patris, B. and Baudoin, C. 2000. A comparative study of parental care between two rodent species: implications for the mating system of the mound-building mouse *Mus spicilegus*. - Behavioural Processes 51: 35–43.
- Peleteiro, B., Bastos, A., Ferro, A. and Lunet, N. 2014. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection Worldwide: A Systematic Review of Studies with National Coverage. - Dig Dis Sci 59: 1698–1709.
- Perofsky, A. C., Lewis, R. J., Abondano, L. A., Di Fiore, A. and Meyers, L. A. 2017. Hierarchical social networks shape gut microbial composition in wild Verreaux's sifaka. - Proc. R. Soc. B. 284: 20172274.
- Pfau, M., Degregori, S., Johnson, G., Tennenbaum, S. R., Barber, P. H., Philson, C. S. and Blumstein, D. T. 2023. The social microbiome: gut microbiome diversity and abundance are negatively associated with sociality in a wild mammal. - R. Soc. open sci. 10: 231305.
- Phifer-Rixey, M. and Nachman, M. W. 2015. Insights into mammalian biology from the wild house mouse *Mus musculus*. - eLife 4: e05959.
- Phifer-Rixey, M., Harr, B. and Hey, J. 2020. Further resolution of the house mouse (*Mus musculus*) phylogeny by integration over isolation-with-migration histories. - BMC Evol Biol 20: 120.

- Piálek, J., Ďureje, L., Hiadlovská, Z., Kreisinger, J., Aghová, T., Bryjová, A., Čížková, D., Goüy De Bellocq, J., Hejlová, H., Janotová, K., Martincová, I., Orth, A., Piálková, J., Pospíšilová, I., Rousková, L., Bímová, B. V., Bonhomme, F., Forejt, J., Macholán, M. and Klusáčková, P. 2023. Phenogenomic resources immortalized in a panel of wild-derived strains of five species of house mice. *bioRxiv* [Preprint] 2023.11.05.565684.
- Pickard, J. M., Zeng, M. Y., Caruso, R. and Núñez, G. 2017. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. - *Immunological Reviews* 279: 70–89.
- Poteaux, C., Busquet, N., Gouat, P., Katona, K. and Baudoin, C. 2008. Socio-genetic structure of mound-building mice, *Mus spicilegus*, in autumn and early spring. - *Biological Journal of the Linnean Society* 93: 689–699.
- Pronovost, G. N., Yu, K. B., Coley-O'Rourke, E. J. L., Telang, S. S., Chen, A. S., Vuong, H. E., Williams, D. W., Chandra, A., Rendon, T. K., Paramo, J., Kim, R. H. and Hsiao, E. Y. 2023. The maternal microbiome promotes placental development in mice. - *Sci. Adv.* 9: eadk1887.
- Rand, D. M., Haney, R. A. and Fry, A. J. 2004. Cytonuclear coevolution: the genomics of cooperation. - *Trends in Ecology & Evolution* 19: 645–653.
- Raulo, A., Allen, B. E., Troitsky, T., Husby, A., Firth, J. A., Coulson, T. and Knowles, S. C. L. 2021. Social networks strongly predict the gut microbiota of wild mice. - *The ISME Journal* 15: 2601–2613.
- Reese, A. T., Chadaideh, K. S., Diggins, C. E., Schell, L. D., Beckel, M., Callahan, P., Ryan, R., Emery Thompson, M. and Carmody, R. N. 2021. Effects of domestication on the gut microbiota parallel those of human industrialization. - *eLife* 10: e60197.
- Ren, T., Boutin, S., Humphries, M. M., Dantzer, B., Gorrell, J. C., Coltman, D. W., McAdam, A. G. and Wu, M. 2017. Seasonal, spatial, and maternal effects on gut microbiome in wild red squirrels. - *Microbiome* 5: 163.
- Reyes, V. G. and Tiedje, J. M. 1976. Ecology of the gut microbiota of *Tracheoniscus rathkei* (Crustacea, Isopoda). - *Pedobiologia* 16: 67–74.
- Rizzatti, G., Lopetuso, L. R., Gibiino, G., Binda, C. and Gasbarrini, A. 2017. Proteobacteria: A Common Factor in Human Diseases. - *BioMed Research International* 2017: 1–7.
- Roger, A. J., Muñoz-Gómez, S. A. and Kamikawa, R. 2017. The Origin and Diversification of Mitochondria. - *Current Biology* 27: R1177–R1192.
- Rosshart, S. P., Vassallo, B. G., Angeletti, D., Hutchinson, D. S., Morgan, A. P., Takeda, K., Hickman, H. D., McCulloch, J. A., Badger, J. H., Ajami, N. J., Trinchieri, G., Pardo-Manuel De Villena, F., Yewdell, J. W. and Rehermann, B. 2017. Wild Mouse Gut Microbiota Promotes Host Fitness and Improves Disease Resistance. - *Cell* 171: 1015-1028.e13.
- Rosshart, S. P., Herz, J., Vassallo, B. G., Hunter, A., Wall, M. K., Badger, J. H., McCulloch, J. A., Anastasakis, D. G., Sarshad, A. A., Leonardi, I., Collins, N., Blatter, J. A., Han, S.-J., Tamoutounour, S., Potapova, S., Foster St. Claire, M. B., Yuan, W., Sen, S. K., Dreier, M. S., Hild, B., Hafner, M., Wang, D., Iliev, I. D., Belkaid, Y., Trinchieri, G. and Rehermann, B. 2019. Laboratory mice born to wild mice have natural microbiota and model human immune responses. - *Science* 365: eaaw4361.
- Rothschild, D., Weissbrod, O., Barkan, E., Kurilshikov, A., Korem, T., Zeevi, D., Costea, P. I., Godneva, A., Kalka, I. N., Bar, N., Shilo, S., Lador, D., Vila, A. V., Zmora, N., Pevsner-Fischer, M., Israeli,

- D., Kosower, N., Malka, G., Wolf, B. C., Avnit-Sagi, T., Lotan-Pompan, M., Weinberger, A., Halpern, Z., Carmi, S., Fu, J., Wijmenga, C., Zhernakova, A., Elinav, E. and Segal, E. 2018. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. - *Nature* 555: 210–215.
- Safika, S., Indrawati, A., Afif, U., Hidayat, R. and Sunartatie, T. 2023. Metagenomic analysis of mycobioime in wild and captivity Sumatran orangutans (*Pongo abelii*). - *J Adv Vet Anim Res* 10: 228.
- Sakaguchi, E. 2003. Digestive strategies of small hindgut fermenters. - *Animal Science Journal* 74: 327–337.
- Salminen, S. 2004. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. - *Gut* 53: 1388–1389.
- Sarkar, A., Harty, S., Johnson, K. V.-A., Moeller, A. H., Archie, E. A., Schell, L. D., Carmody, R. N., Clutton-Brock, T. H., Dunbar, R. I. M. and Burnet, P. W. J. 2020. Microbial transmission in animal social networks and the social microbiome. - *Nat Ecol Evol* 4: 1020–1035.
- Sawaswong, V., Chanchaem, P., Khamwut, A., Praianantathavorn, K., Kemthong, T., Malaivijitnond, S. and Payungporn, S. 2020. Oral-fecal mycobioime in wild and captive cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). - *Fungal Genetics and Biology* 144: 103468.
- Schmidt, E., Mykyteczuk, N. and Schulte-Hostedde, A. I. 2019. Effects of the captive and wild environment on diversity of the gut microbiome of deer mice (*Peromyscus maniculatus*). - *The ISME Journal* 13: 1293–1305.
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M. and Finlay, B. B. 2010. Gut Microbiota in Health and Disease. - *Physiological Reviews* 90: 859–904.
- Shapira, M. 2016. Gut Microbiotas and Host Evolution: Scaling Up Symbiosis. - *Trends in Ecology & Evolution* 31: 539–549.
- Shin, N.-R., Whon, T. W. and Bae, J.-W. 2015. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. - *Trends in Biotechnology* 33: 496–503.
- Singleton, G. and Krebs, C. 2007. The Secret World of Wild Mice. - In: *The Mouse in Biomedical Research*. Elsevier, pp. 25–51.
- Siriyappagounder, P., Kiron, V., Lokesh, J., Rajeish, M., Kopp, M. and Fernandes, J. 2018. The Intestinal Mycobioota in Wild Zebrafish Comprises Mainly Dothideomycetes While Saccharomycetes Pre-dominate in Their Laboratory-Reared Counterparts. - *Front. Microbiol.* 9: 387.
- Sjögren, K., Engdahl, C., Henning, P., Lerner, U. H., Tremaroli, V., Lagerquist, M. K., Bäckhed, F. and Ohlsson, C. 2012. The gut microbiota regulates bone mass in mice. - *Journal of Bone and Mineral Research* 27: 1357–1367.
- Smits, S. A., Leach, J., Sonnenburg, E. D., Gonzalez, C. G., Lichtman, J. S., Reid, G., Knight, R., Manjurano, A., Changalucha, J., Elias, J. E., Dominguez-Bello, M. G. and Sonnenburg, J. L. 2017. Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. - *Science* 357: 802–806.
- Sokolov, V. E., Kotenkova, E. V. and Michailenko, A. G. 1998. *Mus spicilegus*. - *Mammalian Species*: 1.
- Sommer, F. and Bäckhed, F. 2013. The gut microbiota — masters of host development and physiology. - *Nat Rev Microbiol* 11: 227–238.

- Song, H., Kim, J., Guk, J.-H., Kim, W.-H., Nam, H., Suh, J. G., Seong, J. K. and Cho, S. 2021. Meta-genomic Analysis of the Gut Microbiota of Wild Mice, a Newly Identified Reservoir of *Campylobacter*. - *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 10: 596149.
- Sonnenburg, E. D., Smits, S. A., Tikhonov, M., Higginbottom, S. K., Wingreen, N. S. and Sonnenburg, J. L. 2016. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. - *Nature* 529: 212–215.
- Sprockett, D. D., Dillard, B. A., Landers, A. A., Sanders, J. G. and Moeller, A. H. 2024. Recent genetic drift in the co-diversified gut bacterial symbionts of laboratory mice. *bioRxiv* [Preprint] 2024.08.14.607958.
- Standley, A., Xie, J., Lau, A. W., Grote, L. and Gifford, A. J. 2024. Working with Miraculous Mice: *Mus musculus* as a Model Organism. - *Current Protocols* 4: e70021.
- Stenseth, N. C., Leirs, H., Skonhøft, A., Davis, S. A., Pech, R. P., Andreassen, H. P., Singleton, G. R., Lima, M., Machang'u, R. S., Makundi, R. H., Zhang, Z., Brown, P. R., Shi, D. and Wan, X. 2003. Mice, rats, and people: the bio-economics of agricultural rodent pests. - *Frontiers in Ecology and the Environment* 1: 367–375.
- Steppan, S. J. and Schenk, J. J. 2017. Muroid rodent phylogenetics: 900-species tree reveals increasing diversification rates (D Huchon, Ed.). - *PLoS ONE* 12: e0183070.
- Sun, B., Xia, Y., Garber, P. A., Amato, K. R., Gomez, A., Xu, X., Li, W., Huang, M., Xia, D., Wang, X. and Li, J. 2021. Captivity Is Associated With Gut Mycobiome Composition in Tibetan Macaques (*Macaca thibetana*). - *Front. Microbiol.* 12: 665853.
- Suzuki, T. A. 2017. Links between Natural Variation in the Microbiome and Host Fitness in Wild Mammals. - *Integrative and Comparative Biology* 57: 756–769.
- Suzuki, H. and Aplin, K. P. 2012. Phylogeny and biogeography of the genus *Mus* in Eurasia. - In: Macholán, M. et al. (eds), *Evolution of the House Mouse*. 1st ed.n. Cambridge University Press, pp. 35–64.
- Suzuki, T. A. and Nachman, M. W. 2016. Spatial Heterogeneity of Gut Microbial Composition along the Gastrointestinal Tract in Natural Populations of House Mice (EG Zoetendal, Ed.). - *PLoS ONE* 11: e0163720.
- Suzuki, H., Shimada, T., Terashima, M., Tsuchiya, K. and Aplin, K. 2004. Temporal, spatial, and ecological modes of evolution of Eurasian *Mus* based on mitochondrial and nuclear gene sequences. - *Molecular Phylogenetics and Evolution* 33: 626–646.
- Suzuki, H., Nunome, M., Kinoshita, G., Aplin, K. P., Vogel, P., Kryukov, A. P., Jin, M.-L., Han, S.-H., Maryanto, I., Tsuchiya, K., Ikeda, H., Shiroishi, T., Yonekawa, H. and Moriwaki, K. 2013. Evolutionary and dispersal history of Eurasian house mice *Mus musculus* clarified by more extensive geographic sampling of mitochondrial DNA. - *Heredity* 111: 375–390.
- Suzuki, T. A., Phifer-Rixey, M., Mack, K. L., Sheehan, M. J., Lin, D., Bi, K. and Nachman, M. W. 2019. Host genetic determinants of the gut microbiota of wild mice. - *Molecular Ecology* 28: 3197–3207.
- The Human Microbiome Project Consortium 2012a. A framework for human microbiome research. - *Nature* 486: 215–221.
- The Human Microbiome Project Consortium 2012b. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. - *Nature* 486: 207–214.

- The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium, Proctor, L. M., Creasy, H. H., Fettweis, J. M., Lloyd-Price, J., Mahurkar, A., Zhou, W., Buck, G. A., Snyder, M. P., Strauss, J. F., Weinstock, G. M., White, O. and Huttenhower, C. 2019. The Integrative Human Microbiome Project. - *Nature* 569: 641–648.
- Thompson, C. L., Vier, R., Mikaelyan, A., Wienemann, T. and Brune, A. 2012. ‘*Candidatus* Arthromitus’ revised: segmented filamentous bacteria in arthropod guts are members of Lachnospiraceae. - *Environmental Microbiology* 14: 1454–1465.
- Thompson, C. L., Mikaelyan, A. and Brune, A. 2013. Immune-modulating gut symbionts are not “*Candidatus* Arthromitus”. - *Mucosal Immunology* 6: 200–201.
- Thompson, L. R., Sanders, J. G., McDonald, D., Amir, A., Zhao, H., et al. 2017. A communal catalogue reveals Earth’s multiscale microbial diversity. - *Nature* 551: 457–463.
- Thomson, C. A., Morgan, S. C., Ohland, C. and McCoy, K. D. 2022. From germ-free to wild: modulating microbiome complexity to understand mucosal immunology. - *Mucosal Immunology* 15: 1085–1094.
- Tian, L., Wang, X.-W., Wu, A.-K., Fan, Y., Friedman, J., Dahlin, A., Waldor, M. K., Weinstock, G. M., Weiss, S. T. and Liu, Y.-Y. 2020. Deciphering functional redundancy in the human microbiome. - *Nat Commun* 11: 6217.
- Tong, W. and Hoekstra, H. 2012. *Mus spicilegus*. - *Current Biology* 22: R858–R859.
- Treichel, N. S., Prevorsek, Z., Mrak, V., Kostrić, M., Vestergaard, G., Foessel, B., Pfeiffer, S., Stres, B., Schöler, A. and Schlöter, M. 2019. Effect of the Nursing Mother on the Gut Microbiome of the Offspring During Early Mouse Development. - *Microb Ecol* 78: 517–527.
- Tung, J., Barreiro, L. B., Burns, M. B., Grenier, J.-C., Lynch, J., Grieneisen, L. E., Altmann, J., Alberts, S. C., Blekhnman, R. and Archie, E. A. 2015. Social networks predict gut microbiome composition in wild baboons. - *eLife* 4: e05224.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R. and Gordon, J. I. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. - *Nature* 444: 1027–1031.
- Turnbaugh, P. J., Bäckhed, F., Fulton, L. and Gordon, J. I. 2008. Diet-Induced Obesity Is Linked to Marked but Reversible Alterations in the Mouse Distal Gut Microbiome. - *Cell Host & Microbe* 3: 213–223.
- Uzbay, T. 2019. Germ-free animal experiments in the gut microbiota studies. - *Current Opinion in Pharmacology* 49: 6–10.
- Valles-Colomer, M., Blanco-Míguez, A., Manghi, P., Asnicar, F., Dubois, L., Golzato, D., Armanini, F., Cumbo, F., Huang, K. D., Manara, S., Masetti, G., Pinto, F., Piperni, E., Punčochář, M., Ricci, L., Zolfo, M., Farrant, O., Goncalves, A., Selma-Royo, M., Binetti, A. G., Becerra, J. E., Han, B., Lusingu, J., Amuasi, J., Amoroso, L., Visconti, A., Steves, C. M., Falchi, M., Filosi, M., Tett, A., Last, A., Xu, Q., Qin, N., Qin, H., May, J., Eibach, D., Corrias, M. V., Ponzoni, M., Pasolli, E., Spector, T. D., Domenici, E., Collado, M. C. and Segata, N. 2023. The person-to-person transmission landscape of the gut and oral microbiomes. - *Nature* 614: 125–135.
- van Leeuwen, P., Mykytczuk, N., Mastromonaco, G. F. and Schulte-Hostedde, A. I. 2020. Effects of captivity, diet, and relocation on the gut bacterial communities of white-footed mice. - *Ecology and Evolution* 10: 4677–4690.

- van Zegeren, K. 1979. Variation in Aggressiveness and the Regulation of Numbers in House Mouse Populations. - *Neth J Zool* 30: 635–770.
- Vemuri, R., Shankar, E. M., Chieppa, M., Eri, R. and Kavanagh, K. 2020. Beyond Just Bacteria: Functional Biomes in the Gut Ecosystem Including Virome, Mycobiome, Archaeome and Helminths. - *Microorganisms* 8: 483.
- Wang, J., Kalyan, S., Steck, N., Turner, L. M., Harr, B., Künzel, S., Vallier, M., Häsler, R., Franke, A., Oberg, H.-H., Ibrahim, S. M., Grassl, G. A., Kabelitz, D. and Baines, J. F. 2015. Analysis of intestinal microbiota in hybrid house mice reveals evolutionary divergence in a vertebrate hologenome. - *Nat Commun* 6: 6440.
- Wasimuddin, Čížková, D., Bryja, J., Albrechtová, J., Hauffe, H. C. and Piálek, J. 2012. High Prevalence and Species Diversity of *Helicobacter* spp. Detected in Wild House Mice. - *Appl Environ Microbiol* 78: 8158–8160.
- Weinstein, S. B., Stephens, W. Z., Greenhalgh, R., Round, J. L. and Dearing, M. D. 2022. Wild herbivorous mammals (genus *Neotoma*) host a diverse but transient assemblage of fungi. - *Symbiosis* 87: 45–58.
- Weldon, L., Abolins, S., Lenzi, L., Bourne, C., Riley, E. M. and Viney, M. 2015. The Gut Microbiota of Wild Mice (G Favia, Ed.). - *PLoS ONE* 10: e0134643.
- Wen, L., Ley, R. E., Volchkov, P. Yu., Stranges, P. B., Avanesyan, L., Stonebraker, A. C., Hu, C., Wong, F. S., Szot, G. L., Bluestone, J. A., Gordon, J. I. and Chervonsky, A. V. 2008. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. - *Nature* 455: 1109–1113.
- Williams, C. L., Caraballo-Rodríguez, A. M., Allaband, C., Zarrinpar, A., Knight, R. and Gauglitz, J. M. 2018. Wildlife-microbiome interactions and disease: exploring opportunities for disease mitigation across ecological scales. - *Drug Discovery Today: Disease Models* 28: 105–115.
- Xie, G., Wang, X., Liu, P., Wei, R., Chen, W., Rajani, C., Hernandez, B. Y., Alegado, R., Dong, B., Li, D. and Jia, W. 2016. Distinctly altered gut microbiota in the progression of liver disease. - *Oncotarget* 7: 19355–19366.
- Xue, Z., Zhang, W., Wang, L., Hou, R., Zhang, M., Fei, L., Zhang, X., Huang, H., Bridgewater, L. C., Jiang, Y., Jiang, C., Zhao, L., Pang, X. and Zhang, Z. 2015. The Bamboo-Eating Giant Panda Harbors a Carnivore-Like Gut Microbiota, with Excessive Seasonal Variations (J Zhou, Ed.). - *mBio* 6: e00022-15.
- Yang, H., Bell, T. A., Churchill, G. A. and Pardo-Manuel De Villena, F. 2007. On the subspecific origin of the laboratory mouse. - *Nat Genet* 39: 1100–1107.
- Yang, H., Wang, J. R., Didion, J. P., Buus, R. J., Bell, T. A., Welsh, C. E., Bonhomme, F., Yu, A. H.-T., Nachman, M. W., Pialek, J., Tucker, P., Boursot, P., McMillan, L., Churchill, G. A. and De Villena, F. P.-M. 2011. Subspecific origin and haplotype diversity in the laboratory mouse. - *Nat Genet* 43: 648–655.
- Yang, Q., Liu, H., Jafari, H., Liu, B., Wang, Z., Su, J., Wang, F., Yang, G., Sun, M., Cheng, J., Dong, B., Li, M., Gen, M. and Yu, J. 2024. Metabolic changes before and after weaning in Dezhou donkey foals in relation to gut microbiota. - *Front. Microbiol.* 14: 1306039.
- Yeh, Y.-W., Chaudhuri, A. S., Zhou, L., Fang, Y., Boysen, P. and Xiang, Z. 2021. Mast Cells Are Identified in the Lung Parenchyma of Wild Mice, Which Can Be Recapitulated in Naturalized Laboratory Mice. - *Front. Immunol.* 12: 736692.

- Yonekawa, H., Moriwaki, K., Gotoh, O., Miyashita, N., Matsushima, Y., Shi, L. M., Cho, W. S., Zhen, X. L. and Tagashira, Y. 1988. Hybrid origin of Japanese mice “*Mus musculus molossinus*”: evidence from restriction analysis of mitochondrial DNA. - *Molecular Biology and Evolution* 5: 63–78.
- Youngblut, N. D., Reischer, G. H., Walters, W., Schuster, N., Walzer, C., Stalder, G., Ley, R. E. and Farnleitner, A. H. 2019. Host diet and evolutionary history explain different aspects of gut microbiome diversity among vertebrate clades. - *Nat Commun* 10: 2200.
- Zamani, M., Vahedi, A., Maghdouri, Z. and Shokri-Shirvani, J. 2017. Role of food in environmental transmission of *Helicobacter pylori*. - *Caspian J Intern Med* 8:146–152.
- Zhang, Z., Geng, J., Tang, X., Fan, H., Xu, J., Wen, X., Ma, Z. (Sam) and Shi, P. 2014. Spatial heterogeneity and co-occurrence patterns of human mucosal-associated intestinal microbiota. - *The ISME Journal* 8: 881–893.
- Zhang, L., Wu, W., Lee, Y.-K., Xie, J. and Zhang, H. 2018. Spatial Heterogeneity and Co-occurrence of Mucosal and Luminal Microbiome across Swine Intestinal Tract. - *Front. Microbiol.* 9: 48.
- Zhang, X., Mushajiang, S., Luo, B., Tian, F., Ni, Y. and Yan, W. 2020. The Composition and Concordance of *Lactobacillus* Populations of Infant Gut and the Corresponding Breast-Milk and Maternal Gut. - *Front. Microbiol.* 11: 597911.
- Zhang, F., Aschenbrenner, D., Yoo, J. Y. and Zuo, T. 2022. The gut mycobiome in health, disease, and clinical applications in association with the gut bacterial microbiome assembly. - *The Lancet Microbe* 3: e969–e983.
- Zhang, H., Ren, Y., Wei, S., Jin, H., Wang, Y. and Jin, M. 2025. Dynamic development of gut microbiota and metabolism during and after weaning of kittens. - *Anim Microbiome* 7: 10.
- Zhao, B., Osbelt, L., Lesker, T. R., Wende, M., Galvez, E. J. C., Hönicke, L., Bublitz, A., Greweling-Pils, M. C., Grassl, G. A., Neumann-Schaal, M. and Strowig, T. 2023. *Helicobacter* spp. are prevalent in wild mice and protect from lethal *Citrobacter rodentium* infection in the absence of adaptive immunity. - *Cell Reports* 42: 112549.
- Zilber-Rosenberg, I. and Rosenberg, E. 2008. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution. - *FEMS Microbiol Rev* 32: 723–735.

Přehled pojmů a zkratk

CLS – klasické laboratorní myši (z anglického classical laboratory strain)

GM – střevní mikrobiota (z anglického gut microbiota)

MM – myš domácí (*Mus musculus*)

MMC – *Mus musculus castaneus*, poddruh myši domácí

MMD – *Mus musculus domesticus*, poddruh myši domácí

MMM – *Mus musculus musculus*, poddruh myši domácí

NGS – next generation sequencing

NOD – z angl. Non-obese diabetic, myši sloužící k výzkumu diabetes typu 1

SFB – segmentované vláknité bakterie (z angl. segmented filamentous bacteria)

SPF – z angl. specific-pathogen-free, myši chované v kontrolovaném prostředí bez vybraných patogenů

WDS – laboratorní myši odvozené z divokých jedinců (angl. wild-derived strains)

Publikace

[PUBLIKACE A]

Bendová, B., Piálek, J., Ďureje, L., Schmiedová, L., Čížková, D., Martin, J.-F. a Kreisinger, J. 2020. How being synanthropic affects the gut bacteriome and mycobiome: comparison of two mouse species with contrasting ecologies. - BMC Microbiology 20: 194. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01859-8>

[PUBLIKACE B]

Bendová, B., Mikula, O., Vošlajerová Bímová, B., Čížková, D., Daniszová, K., Ďureje, L., Hiadlovská, Z., Macholán, M., Martin, J.-F., Piálek, J., Schmiedová, L. a Kreisinger, J. 2022. Divergent gut microbiota in two closely related house mouse subspecies under common garden conditions. - FEMS Microbiology Ecology 98: fiac078. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiac078>

[PUBLIKACE C]

Bendová, B., Bímová, B. V., Čížková, D., Daniszová, K., Ďureje, L., Hiadlovská, Z., Macholán, M., Piálek, J., Schmiedová, L. a Kreisinger, J. 2024. The strength of gut microbiota transfer along social networks and genealogical lineages in the house mouse. - FEMS Micro-biology Ecology 100: fiae075. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiae075>