

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Anežka Kodatová

Specifické vlastnosti streptomycet izolovaných z lidských tkání
Specific features of streptomycetes isolated from human tissues

Bakalářská práce

Školitel: Mgr. Kateřina Petříčková, Ph.D.

Praha, 2018

Prohlášení:

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

V Praze, 01. 05. 2018

Podpis

Vřele děkuji Mgr. Kateřině Petříčkové, Ph.D. za cenné rady, ochotu, trpělivost a podporu při sepisování bakalářské práce.

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se věnuje aktivitám bakteriálního rodu *Streptomyces*, a to ve vztahu k rostlinám, živočichům a člověku. Je známa řada symbiotických vztahů streptomycet s rostlinami, existuje ale i patogenní zástupce *S. scabies*. Jakožto primárně půdní bakterie není jejich asociace s živočichy příliš častá, ale ani výjimečná. Symbiotické vztahy byly pozorovány mimo jiné u několika druhů hmyzu. Streptomycety byly opakovaně izolovány z lidského mikrobiomu, o jejich vlivu na lidské tělo je ale prozatím dostupno minimum informací. Vzhledem k široké produkci sekundárních metabolitů ovlivňujících jiné mikroorganismy lze však předpokládat, že jejich role je nezanedbatelná. Vztah lidských streptomycet a člověka by mohl mít paralelu v jejich symbióze s rostlinami a hmyzem, nelze však vyloučit ani jistý vliv na patogenезi. U testovaných zástupců byla dokázána schopnost beta hemolýzy. Mimo to existují případy závažných onemocnění způsobených streptomycetami. Vedle relativně běžných aktinomycetomů v oblastech Súdánu a Indie byly výjimečně popsány choroby jako zápal plic či absces mozku.

Klíčová slova: *Streptomyces*, hemolýza, symbióza, patogenезe, lidský mikrobiom

ABSTRACT

This bachelor thesis focuses on activities of the bacterial genus *Streptomyces* in relations to plants, animals and human. Many cases of their symbiotic relationships with plants are known, but there is also a common plant pathogen *S. scabies*. As a primary soil bacteria, their association with animals is infrequent, but not exceptional. Symbiotic relationships have been observed for example in several insect species. *Streptomyces* have been repeatedly isolated from the human microbiome, however only a little information about their influence on human body is available. Due to the wide production of secondary metabolites affecting other microorganisms, their role can be assumed as significant. The relationship between human *Streptomyces* and human could have a parallel in the *Streptomyces* symbiosis with plants and insects, but it can also have certain effects on pathogenesis. The ability of beta haemolysis was demonstrated in tested strains. In addition, there are cases of serious diseases caused by *Streptomyces*. Next to the relatively common actinomycosis in the regions of Sudan and India, diseases such as pneumonia or abscess were reported.

Key words: *Streptomyces*, haemolysis, symbiosis, pathogenesis, human microbiome

Obsah

1	Úvod	1
2	Bakterie rodu <i>Streptomyces</i>	2
3	Význam půdních streptomycet.....	4
3.1	Zpracování chitinu a celulózy	4
3.2	Symbióza s rostlinami.....	4
3.2.1	Ochrana proti patogenům	5
3.2.2	Vliv na mykorrhizu	5
3.2.3	<i>Streptomyces</i> a fytohormony	6
3.3	<i>Streptomyces</i> jako rostlinné patogeny	6
4	<i>Streptomyces</i> a živočichové.....	8
4.1	Symbióza s hmyzem	8
4.2	<i>Streptomyces</i> a <i>Porifera</i>	10
5	Interakce streptomycet s člověkem	11
5.1	Kožní aktinomykózy.....	11
5.2	Sekundární metabolity a člověk	12
5.2.1	Sekundární metabolity působící jako kancerostatika.....	13
5.2.2	Sekundární metabolity s imunomodulačními účinky	14
5.3	<i>Streptomyces</i> v mikrobiomu člověka.....	14
6	Nepatogenní streptomycety v lidském mikrobiomu.....	16
6.1	Hemolytická aktivita streptomycet	16
6.2	Interakce streptomycet s plicními patogeny.....	18
6.3	Interakce streptomycet s buňkami imunitního systému.....	19
7	Závěr.....	20
8	Literatura.....	21

1 Úvod

Bakterie rodu *Streptomyces* jsou populární zejména díky svým sekundárním metabolitům. Produkují řadu antibakteriálních a antifungálních látek, které jsou klíčové k prosazení se v pro ně typickém půdním prostředí. Je logické, že do velké míry ovlivňují životní podmínky ve svém okolí. Díky schopnosti hubit některé patogenní mikroby jsou vhodnými kandidáty na pozici symbiontů vyšších organismů, v mnoha případech se staly hospodářsky významným rodem inhibujícím růst patogenů užitkových rostlin. Syntetizují mimo jiné také fytohormony a látky ovlivňující mykorrhizu – jejich vliv na rostliny je velice komplexní a široký. Symbiotické vztahy jsou dále popsány mezi streptomycetami a mravenci, kutilkami, kůrovci, mořskými želvami či mořskými houbami. Existují ovšem i patogenní kmeny – v rostlinné říši je nejrozšířenější strupovitost brambor způsobená *Streptomyces scabies*. *S. scabies* patří k nejzávažnějším škůdcům při pěstování nejen brambor, ale také kořenové zeleniny.

Sekundární metabolity streptomycet mají zásadní roli i ve vztahu k člověku. Jejich deriváty jsou hojně využívány ve farmaceutickém průmyslu jako antibiotika, imunomodulátory či kancerostatika. Příklady takových látek jsou streptomycin, rapamycin nebo adriamycin.

V oblastech subsaharské Afriky mají streptomycety spolu s dalšími rody z řádu aktinomycet na svědomí lidské aktinomykózy. Vedle toho byly zaznamenány případy, kdy způsobily invazivní onemocnění, většinou se jednalo o imunosuprimované pacienty. Byly izolovány z hnisu či sputa, nejčastěji jako původci lokalizovaných infekcí. Takových záznamů existuje relativně malé množství, pohybujeme se zde v řádu desítek popsaných stavů. Streptomycety byly často také izolovány z mikrobiomu pacientů trpících chronickými zánětlivými stavy, jejich vliv na onemocnění však nebyl objasněn. Zajímavým zjištěním je schopnost beta hemolytické aktivity některých lidských izolátů v kontrastu s alfa hemolytickou aktivitou typově půdní *Streptomyces coelicolor*.

Cílem této práce je představit známé aktivity streptomycet ve vztahu k rostlinám, živočichům a člověku v kontrastu s poměrně neprobádanými aktivitami lidských izolátů těchto bakterií.

2 Bakterie rodu *Streptomyces*

Streptomyces je rod bakterií řadící se do čeledi *Streptomycetaceae*, řádu *Actinomycetales*. Jedná se o grampozitivní vláknité bakterie, jejichž metabolismus je obligátně aerobní. Vyskytují se zejména v půdě, kde přispívají k typické zemité vůni produkcí nestálé sloučeniny geosminu (Gust et al. 2003). Vedle řady symbiotických vztahů s rostlinami zapříčiňují ekonomické škody jako původci strupovitosti brambor. Najdeme je také na mořském dně, ve sladkých vodách, na povrchu rostlin či v tělech živočichů. U lidí jsou patogenní jen zřídka, avšak *Streptomyces sudanensis* a *Streptomyces somaliensis* působí relativně významné endemické aktinomykózy v Indii a subsaharské Africe (Quintana et al. 2008).

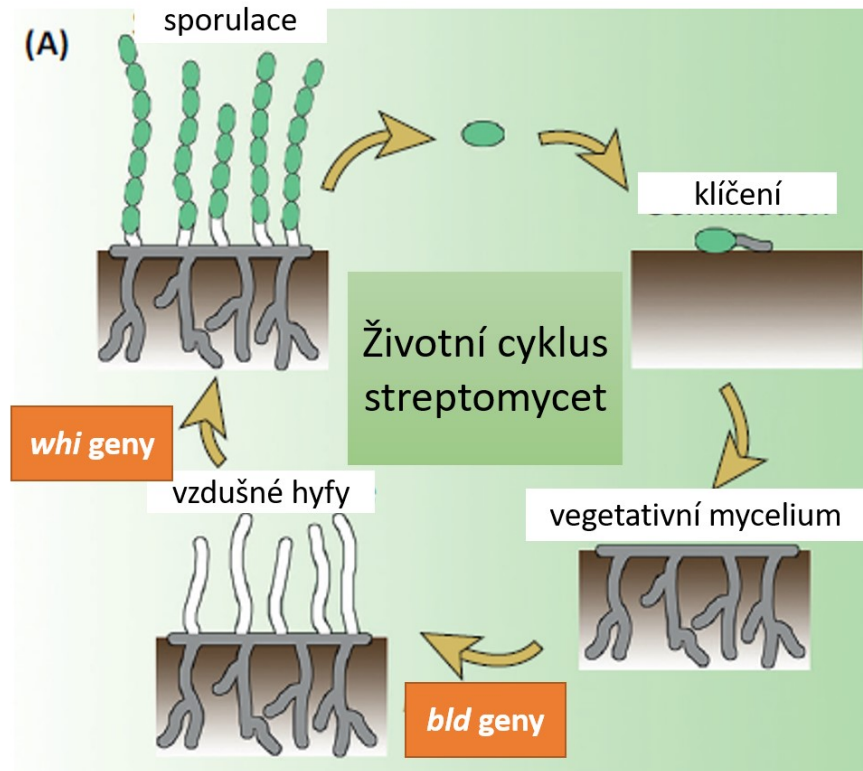
Jeich výskyt je vázán na mnohohrhová mikrobiální společenstva, s čímž souvisí množství a variabilita produkovaných sekundárních metabolitů i specifický životní cyklus. Bakterie rodu *Streptomyces* jsou původcem 39 % všech mikrobiálních sekundárních metabolitů (Bérdy 2012). S touto vlastností koreluje vysoká velikost genomu. Modelový organismus *S. coelicolor* má dle výzkumu 7825 genů, což je téměř dvakrát více než u *Escherichia coli*. Z těchto genů je 12,3 % regulačních a je přítomno 20 genových klastrů kódujících enzymy charakteristické pro sekundární metabolismus (Bentley et al. 2002).

Tyto metabolity jsou hojně využívány člověkem. Objev streptomycinu ve 40. letech 20. století odstartoval velký zájem farmaceutických firem o výzkum přírodních metabolitů, od té doby jich bylo identifikováno přes 1000 (Katz a Baltz 2016). Jsou významné obzvláště díky své antibakteriální aktivitě – více než polovina antibakteriálních přírodních metabolitů schválených Food and drug association v USA jsou bakteriálními produkty. Rod *Streptomyces* je vedle rodů *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Salix*, *Guaiacum* a *Digitalis* nejobvyklejším producentem těchto entit, působících zejména protiinfekčně a protirakovinně (Patridge et al. 2016).

Významné postavení zauímají také v oblasti enzymových biotechnologií. Např. *Streptomyces sampsonii* produkuje enzym keratinázu, která má potenciál být v budoucnu využita k recyklaci některých bioproduktů (Jain et al. 2016).

Zájmu vědců se *Streptomyces* těší i díky neobvyklému životnímu cyklu (Obr. 1). Ten začíná klíčením spory, které je ovlivněno činností specifických faktorů (Sexton et al. 2015). Následně vzniklé zárodky polarizovaně rostou, v náhodných intervalech probíhá větvení. Tvoří se tak hustá síť nedělících se vegetativních buněk, neboli vegetativní mycelium (Jones a Elliot 2017). Směr růstu je řízen dynamickým komplexem proteinů zvaným polarisom. Jeho hlavním komponentem je DivIVA, který rekrutuje další proteiny a koordinuje tak růst vláknů (Flärdh et al. 2012). Za určitých podmínek začínou z vegetativního mycelia růst nevětvicí se vzdušné hyfy. Ty se posléze přemění v řetízky dormantních exospor, které jsou rezistentní a jsou rozšířeny do prostoru (Jones a Elliot 2017). Roli hrají převážně

dvě skupiny genů: *Bld* geny (přeměna vegetativního mycelia na vzdušné hyfy) a *Whi* geny (přeměna vzdušných hyf na spory) (Al-Bassam et al. 2014). Takováto buněčná diferenciace je v bakteriální říši zcela ojedinělá.



Obr. 1: Schéma vývojového cyklu streptomycet (Jones a Elliot 2017, upraveno)

3 Význam půdních streptomycet

Původ streptomycet je datován přibližně do doby před 440 miliony lety, kdy sehrály roli v procesu kolonizace planety vyššími rostlinami (Chater a Chandra 2006). Zřejmě mají významný podíl na vzniku prvotní půdy, dokáží totiž produkovat enzymy štěpící chitin a celulózu (Chater et al. 2010). V současnosti tvoří streptomycety přibližně 10 % veškeré půdní mikroflóry (Janssen 2006). Jejich interakce s rostlinami jsou proto samozřejmé, velice komplexní a projevují se na několika úrovních.

3.1 Zpracování chitinu a celulózy

Chitin je druhým nejčastějším polysacharidem v přírodě – tvoří kutikulu členovců a buněčnou stěnu hub. Je tvořen molekulami N-acetylglukozaminu spojenými β -1,4 glukozidickou vazbou (Chater et al. 2010). Streptomycety jsou jedinečné svou schopností využívat chitin jako zdroj dusíku, produkují řadu chitin vazebných proteinů. Nejvýznamnějšími z nich jsou CHB1 a CHB2, které spolu sdílí 77,7 % aminokyselin (Schrempf 2001). CHB1 umí dobře vázat α -chitin i například ze schránek živých organismů (Zeltins a Schrempf 1995). Díky produkovanému spektru chitináz dokáží Streptomycety navázaný chitin rozštěpit na nízkomolekulární chito-oligosacharidy a skrze transportní systémy transportovat do buňky (Chater et al. 2010).

Celulóza, hlavní stavební prvek rostlinných buněk, je nejčastějším polysacharidem na Zemi. Streptomycety produkují několik proteinů, díky kterým jsou schopny celulózu rozpoznat, degradovat a vstřebat. Avicel vazebný protein s celulózou interaguje svým N-koncem. Není schopen vázat kapalnou celulózu ani jiné polysacharidy, reaguje převážně s mikrokrytalickou celulózou – tzv. avicelem (Walter a Schrempf 2003). Protein vázající cukry váže vedle krystalické celulózy i krystalický chitin (Walter a Schrempf 2008).

Postup při degradaci celulózy byl důkladně popsán u *Streptomyces reticuli*. Produkuje nespecifickou dimerní katalázu-peroxidázu CpeB, která generuje reaktivní formy kyslíku napadající polysacharidy (Zou a Schrempf 2000). Dále hraje roli enzym aviceláza, která hydrolyzuje celulózu na oligomery. Je produkována pouze v přítomnosti avicelu, její přítomnost je naopak reprimována přítomností glukózy, glycerolu či rozpustných forem celulózy (Schrempf a Walter 1995).

Transport degradované glukózy probíhá přes ABC transportní systém, který se skládá z celobióza vazebného lipoproteinu CebE, integrálních membránových proteinů CebF a CebG, a nespecifického ATP vazebného proteinu MsiK (Chater et al. 2010).

3.2 Symbióza s rostlinami

Symbióza mezi rostlinami a půdním mikrobiomem je nezbytná. Rostliny obohacují půdu o živiny a další významné látky, bakterie mohou na oplátku například chránit rostliny před patogeny.

3.2.1 Ochrana proti patogenům

Díky produkci mnoha antimikrobiálních látek dokáží aktinobakterie účinně chránit rostliny proti některým patogenům, zejména z říše *Fungi*. Spolupráce s rostlinami může být realizována na mnoha úrovních: častý je výskyt streptomycet uvnitř kořenových buněk – tedy endofyticky. Hospodářsky významným příkladem takovéto symbiózy je houba *Gaeumannomyces graminis*, která působí nemoc „černání pat stébel obilnin“. Streptomycety se významně podílejí na ochraně rostlin proti tomuto patogenu (Coombs et al. 2004).

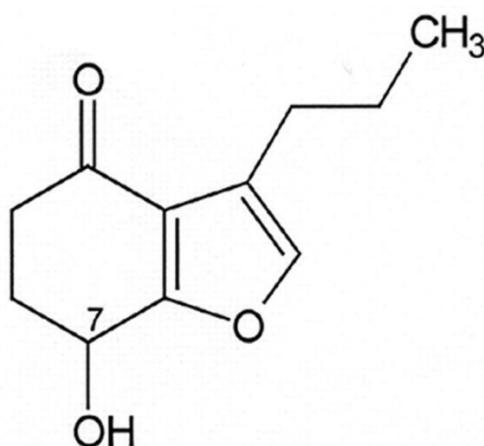
Vliv na rostliny nicméně mají i bakterie vyskytující se extracelulárně. Mohou být součástí půdní mikrobioty schopné inhibovat určitého rostlinného škůdce. Půdy potom označujeme jako choroby potlačující půdy. Choroby potlačující půdy se dají rozdělit na obecné, kdy se o tuto vlastnost stará celé bakteriální společenstvo, a specifické, kdy má vlastnost na svědomí malá skupina mikroorganismů (Weller et al. 2002). Výzkum v této oblasti je poněkud náročný svou komplexitou, je nutné brát v potaz možný vliv všech přítomných mikroorganismů. Víme však, že aktinobakterie hrají v boji proti patogenům mnohdy důležitou roli.

Například v půdě schopné chránit rostliny před *Rhizoctonia solani* z říše *Fungi* jsou aktinobakterie zastoupeny v o poznání větší míře než v běžné půdě a 70 % z nich jsou streptomycety. Těkavé organické sloučeniny, které produkují, dokáží inhibovat růst hyf patogena a navíc podporují nárůst biomasy rostlin (Cordovez et al. 2015).

Jiný příklad je houba *Fusarium spp.*, která působí hospodářské škody ve velké škále hostitelů. V půdě, která vykazovala schopnost ochránit pěstované jahody před tímto patogenem, bylo nalezeno významně více streptomycet než v půdě bez této schopnosti. Byl objeven jimi produkován thiopeptid S4-7, který znemožňuje syntézu buněčné stěny patogena (Cha et al. 2016).

3.2.2 Vliv na mykorrhizu

Jako pomocné bakterie mykorrhizy označujeme bakterie společenstev, které se vyskytují v blízkosti mykorrhizujících hub a jsou mykorrhize nápomocné (Frey-Klett et al. 2007). Je známa řada případů, kdy tuto aktivitu vykazují bakterie rodu *Streptomyces*. Jako příklad uvedme antibiotikum auxofuran (Obr. 2), které je produkováno kmenem *Streptomyces sp.* AcH 505. Dokáže stimulovat endomykorrhizu muchomůrky červené se smrkem, zároveň ale brání růstu některých nežádoucích hub - např. *Hebeloma cylindrosporum* (Riedlinger et al. 2006).



Obr. 2: Strukturální vzorec auxofuranu (Riedlinger et al. 2006)

3.2.3 *Streptomyces* a fytohormony

Streptomyces dokáží vedle mnoha dalších metabolitů produkovat fytohormony jako cytokininy a auxiny, z nichž nejčastější je kyselina indol 3-octová - IAA (Aldesuquy et al. 1998). V případě endofyticky žijících druhů bakterií je díky IAA výrazně stimulován růst všech částí rostlin. Pokusy byly prováděny například na rostlinách rýže a čiroku. Kromě vyšší biomasy byl zaznamenán větší podíl živin v půdách se streptomycetami (Gopalakrishnan et al. 2013).

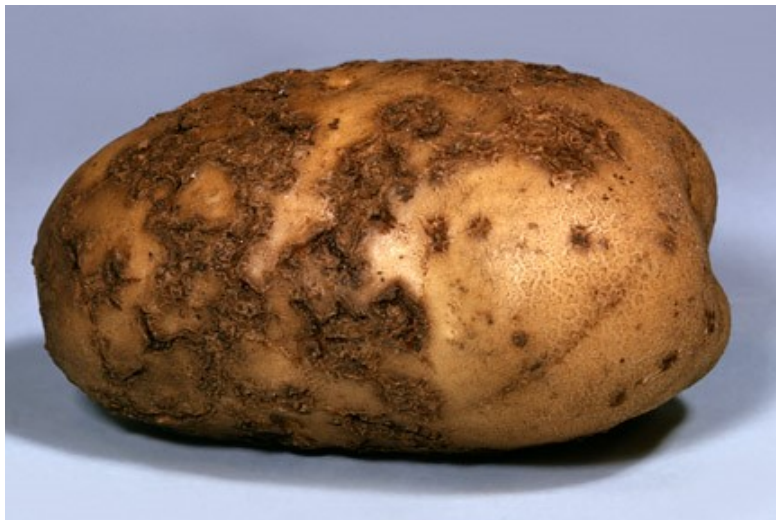
U některých kmenů streptomycet byla také prokázána produkce ACC deaminázy. Ta dokáže štěpit 1-aminocyklopropan-1-karboxylovou kyselinu (ACC), která je prekurzorem dalšího fytohormonu, ethylenu. Účinně tím chrání rostliny před stresem z jeho přebytku (Palaniyandi et al. 2014).

3.3 *Streptomyces* jako rostlinné patogeny

Kromě hospodářsky prospěšných kmenů streptomycet je známo i několik rostlinných patogenů. Nejznámější je *Streptomyces scabies*, která způsobuje strupovitost brambor (Obr 3). Kromě hlíz brambor může napadat i mrkev, petržel nebo ředkvičky a působit tak významné škody (Goyer a Beaulieu 1997). Patogenní streptomycety produkují toxiny z rodiny thaxtominu, které jsou schopny inhibovat syntézu celulózy v rostoucích rostlinných pletivech (King et al. 1989). Tento protein je velmi typický, není produkován žádným jiným bakteriálním druhem (Loria et al. 2008).

V genomu se geny kódující thaxtomin vyskytují spolu s *nec1* genem na tzv. ostrovech patogenicity. *Nec1* kóduje nekrogenní protein nezávislý na dalších virulenčních faktorech (Kers et al. 2005). Tyto ostrovy patogenicity se mezi jednotlivými bakteriálními kmeny přenášejí horizontálním genovým přenosem. Evolučně tak byly fixovány kromě *Streptomyces scabies* například v genomu *Streptomyces acidiscabies* či *Streptomyces turgidiscabies*. Bylo identifikováno 4662 ortologů tohoto pro patogeny specifického genu (Huguet-Tapia et al. 2016). Přesto je patogenicita u streptomycet spíše

neobvyklá – z více než 500 charakterizovaných druhů jevílo pouhých 10 rysů patogena (Viaene et al. 2016). U patogenních streptomycet nebyla zaznamenána žádná redukce genomu. Nejsou tedy na hostiteli závislé, mohou přežít i samostatně v půdě (Huguet-Tapia et al. 2016).



Obr. 3: Příznaky strupovitosti brambor (Potato scabs/RHS Gardening 2018 [online])

4 *Streptomyces* a živočichové

Vedle symbiocy s rostlinami jsou streptomycety schopny spolupráce s živočichy. Mutualismus mikroorganismů s bezobratlými je obecně velice rozšířeným jevem, rozmanité bakterie nejčastěji pomáhají zástupcům z třídy hmyz získávat a zpracovávat potravu. U obratlovců je popsáno několik případů symbiocy s bakteriemi významně méně. Je však znám případ, kdy se streptomycety podílejí na ochraně hnízd mořských želv, která jsou napadána houbou *Fusarium falciforme* (Sarmiento-Ramírez et al. 2014).

4.1 Symbióza s hmyzem

Aktinomycety plní, na rozdíl od ostatních mikroorganismů, v symbióze s bezobratlými úlohu přímo spjatou s výživou jen zřídka (Kaltenpoth 2009). Jedním z mála příkladů jsou bakterie rodu *Nocardia* izolované z výměšků přenašeče Chagasovy choroby, ploštice *Rhodonius prolixus*, které pomáhají syntetizovat vitaminy skupiny B (Hill et al. 1976). Jiným přenašečem Chagasovy choroby je *Triatoma infestans*. U té probíhá s výživou související symbióza s aktinomycetami rodu *Corynebacterium* (Durvasula et al. 2008).

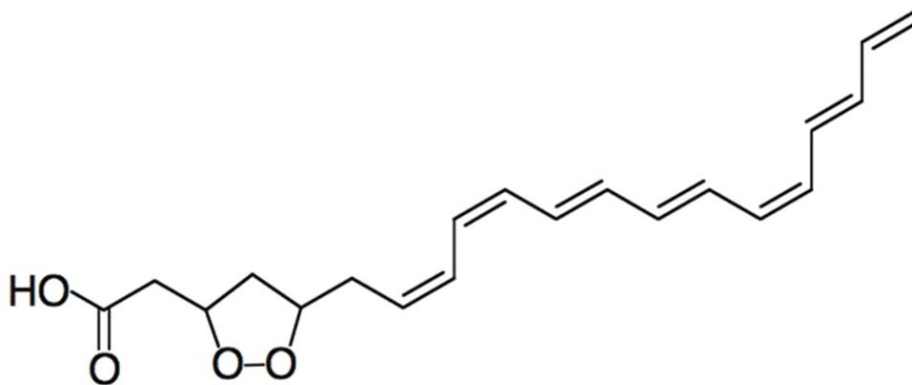
Mnohem větší význam aktinomycet tkví v ochraně symbiotických hub hmyzu. Mravenci ze skupiny *Attini* jsou potravně závislí na houbách, které si cíleně pěstují v podzemních zahrádkách. Na povrchu jejich integumentu přitom žijí aktinomycety, které chrání zahrádky před parazitickou houbou rodu *Escovopsis*. Za hlavního zástupce těchto symbiotických bakterií byl považován rod *Pseudonocardia* (Schultz a Brady 2008). Pozdější výzkumy však ukázaly, že se v koevoluci s mravenci vyvíjela celá mikrobiální společenstva s nezanedbatelným zastoupením streptomycet (Mueller et al. 2008). *Streptomyces* sp. Ao10 izolovaná z tohoto společenstva produkuje metabolit candididin, který dokáže specificky inhibovat růst *Escovopsis* a zároveň nemá vliv na *Leucoagaricus gongylophorus*, jež je mravenci pěstována (Obr. 4, Haeder et al. 2009).



Obr. 4: Interakce candididinu s *Escovopsis weberi* a *Leucoagaricus gongylophorus*, vlevo kontrolní vzorky (Haeder et al. 2009, upraveno)

Příbuzným rodem mravenců je *Allomerus*. Na rozdíl od *Attini* nepěstuje houby jako potravu, ale využívá jejich strukturu jako past na svou kořist – jiný drobný hmyz. Spolupracuje zejména s houbami řádu *Chaetothyriales* (Ruiz-Gonzalez et al. 2011). Z kutikuly mravenců rodu *Allomerus* byly izolovány bakterie *Amycolatopsis* a *Streptomyces*. Existují domněnky, že by mohly díky svým sekundárním metabolitům plnit obdobnou funkci jako bakteriální symbionti rodu *Attini* (Seipke et al. 2012).

Dospělí jedinci kůrovce *Dendroctonus frontalis* nosí ve specializovaných kompartmentech zvaných mycangia symbiotickou houbu *Entomocorticium sp. A*. Při rozmnožování ji přenesou do chodeb mezi floémem a primární kůrou hostitelského stromu, kde slouží k výživě larev. Roli však hraje další houba *Ophistoma minus*, která může *Entomocorticium sp. A* vytlačit a narušit tak vývoj larev kůrovce (Hofstetter et al. 2006). Symbióza houby s kůrovcem je chráněna mikrobiálně – z mycangií i chodeb byla izolována řada aktinomycet. Blíže zkoumané morfotypy blízké příbuzné *Streptomyces thermosachari* dokáží produkovat dvanáctiuhlíkatou karboxylovou kyselinu mycangimycin (Obr. 5), která inhibuje patogenní *Ophistoma minus* a na *Entomocorticium sp. A* má jen nepatrný vliv (Scott et al. 2008). Tento případ zdaleka není ojedinělý. Zástupci streptomycet byli izolováni z chodeb i těl řady dalších kůrovců rodu *Dendroctonus*, jejich přesná funkce zatím není podrobně prozkoumána (Hulcr et al. 2011).



Obr. 5: Strukturní vzorec mycangimycinu (Scott et al. 2008)

V případě kutilek rodu *Philanthus* chrání streptomycety před chorobami samotné larvy živočichů. Kutilky staví hnízdo v písčitých půdách, tam pak zakuklené larvy přežívají až několik měsíců. V tomto stádiu jsou kvůli vlhkému a teplému okolnímu prostředí velmi náchylné k patogenním houbám a bakteriím. Ještě před ovipozicí sekretují samice do buněk pláštíků značné množství bělavé substance ze svých specializovaných antenálních žláz. Funkcí této substance je vedle usměrnění kuklení larev i jejich ochrana. Bakterie z kmene *Candidatus Streptomyces philanthi*, které jsou v ní obsaženy, produkují spektrum antibiotik působící proti rozmanitým škůdcům (Kaltenpoth et al. 2005).

Streptomycety byly izolovány i z dalších blanokřídých. Při výzkumu bylo identifikováno 11 různě strukturovaných sekundárních metabolitů produkovaných symbionty vos *Sceliphron caementarium* a *Chalybion californicum*. Biosyntetický potenciál symbiotických streptomycet je v poslední době předmětem zájmu vědců a možným zdrojem dosud neznámých antibiotik (Poulsen et al. 2011).

4.2 *Streptomyces* a *Porifera*

Nezanedbatelným tématem je asociace mikroorganismů s mořskými houbami. Kmen *Porifera* je ekologicky významný jednak svými bioaktivními metabolity, jednak schopností filtrovat velké množství mořské vody. Mikroorganismy s nimi spjaté tvoří až 40 % jejich celkového objemu (Taylor et al. 2007). *Porifera* lze z hlediska výskytu bakterií rozdělit na vysokoabundantní a nízkoabundantní, v obou případech je přítomna řada zástupců aktinomycet (Kamke et al. 2010). Zástupci rodu *Streptomyces* byli zatím nalezeni ve všech mořských houbách, u kterých byly aktinomycety specificky analyzovány (Seipke et al. 2012). I přes možné zkreslení těchto výsledků specifitou testování je přítomnost streptomycet v tělech mořských hub důležitým faktorem.

Příkladem je houba rodu *Haliclona*. Ve vzorcích z Jihočínského moře bylo 60 % izolovaných aktinomycet identifikováno jako streptomycety (Jiang et al. 2007), ve vzorcích z pobřeží Japonska to bylo dokonce více než 80 % (Khan et al. 2011). Šest z nově objevených kmenů streptomycet bylo posléze testováno na produkci sekundárních metabolitů. Z výsledných 16 molekul bylo 7 dosud neznámých. Jedna z nich jeví aktivitu proti buněčným liniím rezistentním ke kancerostatikům, mohla by být atraktivní alternativou k potlačení proliferace rezistentních nádorových linií (Khan et al. 2011).

Obecně je výzkum v oblasti symbiózy bakterií s mořskými bezobratlými veden za účelem možného objevení nových antibiotik. Funkce mikroorganismů ve vztahu k houbovcům není z toho důvodu většinou popsána (Webster a Blackall 2009).

5 Interakce streptomycet s člověkem

Největší ekologický význam streptomycet je jednoznačně spjat s asociací s rostlinami v rámci půdních mikrobiálních společenstev. Současná data však naznačují, že mohou do značné míry úspěšně kolonizovat tkáň lidského těla. Tato kapitola shrnuje výsledky recentních prací, které jejich vliv na člověka dokumentují, a to na úrovni celého organismu i na úrovni jednotlivých buněk ovlivňovaných sekundárními metabolity.

5.1 Kožní aktinomykózy

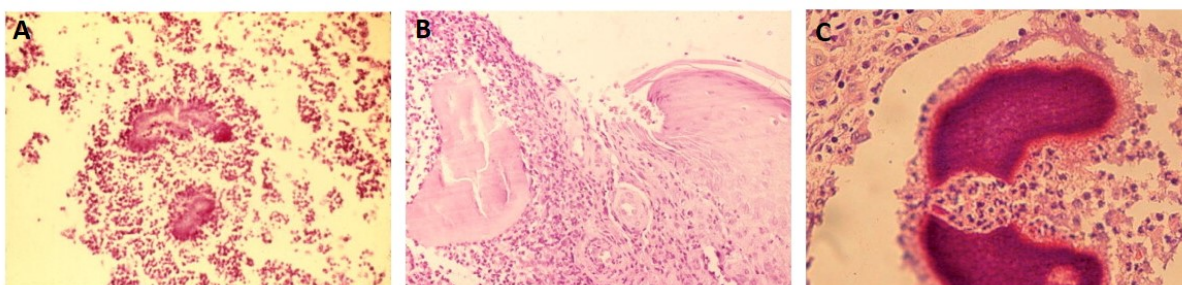
Vláknité saprofytické aktinomycety obývají většinou půdní prostředí a nejsou pro člověka nebezpečné. V určitých oblastech světa ale existují výjimky způsobující nepříjemné aktinomykózy, které vedou k deformitám, nefunkčnosti až amputaci postižených částí těla. K nákaze dochází přes drobná poranění kůže, často způsobená například trny rostlin. Bakterie poté začne prorůstat do podkožní tkáň. Chronická, pomalu postupující infekce může zasáhnout kosti, kde působí největší škody (Seipke et al. 2012). Onemocnění je doprovázeno vznikem lézí většinou na dolních končetinách, mohou se ale objevit také na dlaních, krku nebo obličeji (Obr. 6). Dalším nebezpečím může být sekundární infekce a výjimečně také bakterémie, při které se streptomycety rozšíří do krevního oběhu nakaženého (Joseph et al. 2010).



Obr. 6: Mycetomy před zahájením léčby (Welsh et al. 2012)

Nejčastějšími původci jsou aktinomycety z rodů *Actinomadura*, *Nocardia* a *Streptomyces* (Trujillo a Goodfellow 2003). Ze streptomycet jsou nejvýznamnějšími původci již v úvodní kapitole zmiňované *S. sudanensis* a *S. somaliensis*. Genom *Streptomyces somaliensis* byl částečně sekvenován. Dle předpokladů je menší než u ostatních streptomycet, zajímavostí ale je, že nebyly nalezeny žádné specifické ostrovy patogenity (Kirby et al. 2012).

Tzv. aktinomykóza je v zásadě endemické onemocnění typické pro tropické oblasti, nejčastěji je zmiňováno v souvislosti s územím Súdánu (Quintana et al. 2008). Problému aktinomykóz se bohužel nedostává dostatečné pozornosti ve výzkumu v rozvinutých státech. K léčbě je již od 60. let 20. století nejvíce využívána kombinace antibiotik trimethoprim-sulfamethoxazol, kterou je nutno podávat po dobu šesti měsíců až dvou let. Klasická léčba může být v některých případech neúčinná a je třeba ji přizpůsobit patogenu. Problémovým krokem zůstává správná diagnostika. Bakteriálního původce lze poznat podle barvy a struktury zrn uvnitř léze (tzv. sírová granula, mikrokolonie aktinomycet), ne vždy je ale tento postup stoprocentní. K přesnějšímu určení je třeba provést biochemické testy nebo částečnou sekvenaci DNA mikroorganismu (Welsh et al. 2012).



Obr. 7: Tkáňe se zrna mikrokolonií aktinomycet, barveno hematoxylinem a eosinem. A - *Nocardia brasiliensis* (zvětšení 40x); B - *Streptomyces somaliensis* (zvětšení 10x); C - *Actinomadura pelletieri* (zvětšení 40x) (Welsh et al. 2012, upraveno)

5.2 Sekundární metabolity a člověk

Sekundární metabolity bakterií hrají ve vztahu k člověku velice významnou roli, jejich využití je široké. Výzkum v této oblasti započal přelomový objev penicilinu před 90 lety a pokračuje velmi intenzivně dodnes. Bakteriím rodu *Streptomyces* se dostává vysoké pozornosti. Objev streptomycinu v roce 1943 následovaly objevy mnohých dalších antibiotik z různých tříd, které jsou hojně farmaceuticky využívány (Katz a Baltz 2016). Nejčastěji nacházejí využití při léčbě nemocí způsobených mikrobiálními patogeny. Jako příklad zde uvedme daptomycin z třídy lipoproteinových antibiotik, produkováný *Streptomyces roseosporus*. Je účinný proti velkému spektru grampozitivních bakterií. Používá se mimo jiné v boji s bakteriemi rezistentními k dříve používaným antibiotikům (zejména *Staphylococcus aureus* a *Enterococcus faecium*). Ovlivněním membránového potenciálu způsobí vylití iontů z bakteriální buňky, která pak hyne (Chakravarty et al. 2015). Vedle daptomycinu bychom mohli jmenovat řadu dalších, jako třeba linkomycin, kyselinu klavulanovou či tetracyklinová antibiotika.

5.2.1 Sekundární metabolity působící jako kancerostatika

Sekundární metabolity streptomycet jsou využívány nejen k hubení patogenních bakterií. Významné uplatnění našly také v léčbě nádorů, často jsou součástí chemoterapie. Například daunorubicin, antibiotikum ze skupiny anthracyklinů, je běžně používán k léčbě některých forem akutní leukémie (Fassas a Anagnostopoulos 2005). Příbuzný adriamycin se využívá naopak u nádorů pevných tkání, mimo jiné při rakovině prsu či kostí (WHO 2018 [online]). Nežádoucím efektem je silná toxicita pro srdeční buňky při nedodržení dávkování (Lefrak et al. 1973). Jiný metabolit – aktinomycin D – je účinný v boji s nádory dělohy při těhotenství, nádory příčně pruhované svaloviny nebo s určitými typy nádorů ledvin u dětí, např. Wilmsova tumoru (WHO 2018 [online]). Bleomycin se používá při léčbě rakoviny pohlavních orgánů a Kaposiho sarkomu (WHO 2018 [online]).

Tyto a další metabolity s kancerostatickou aktivitou jsou uvedeny v následující tabulce (Tab. 1).

Název	Aktivita vůči lidským buňkám	Produkováno*
Aktinomycin	inhibice syntézy DNA (Reich et al. 1962)	<i>S. anulatus</i>
Adriamycin (Doxorubicin)	kombinace více aktivit, zásadní je zřejmě interakce s DNA-topoizomerázou II (Gewirtz 1999)	<i>S. peucetius</i>
Bleomycin	přerušování řetězce DNA (Hecht 2000)	<i>S. verticillus</i>
Daunorubicin	kombinace více aktivit, zásadní je zřejmě interakce s DNA-topoizomerázou II (Gewirtz 1999)	<i>S. peucetius</i>
Geldanamycin	blokování Hsp90, který je klíčový k správnému sbalení řady protoonkogenních proteinů (Stebbins et al. 1997)	<i>S. hygrosopicus</i>
Mithramycin	kompetice s DNA vazebným transkripčním faktorem Sp1, typickým pro nádorové buňky (Núñez et al. 2012)	<i>S. plicatus</i>
Mitomycin C	katalýza vzniku kovalentní vazby mezi dvěma nukleotidy DNA (= crosslinking) (Tomasz 1995)	<i>S. lavendulae</i>
Netropsin	vazba do malého žlábků DNA v AT bohatých oblastech, způsobuje rozmotání superhelixů, případně vznik negativních superhelixů (Kopka et al. 1985)	<i>S. ambofaciens</i>
Staurosporin	nespecifická inhibice protein kináz, z nichž některé jsou nezbytné pro růst nádorových buněk (Nakano et al. 1987)	<i>S. staurosporeus</i>
Streptozotocin	alkylace DNA následovaná mnohonásobnou ADP-ribosylací a vznikem volných radikálů v důsledku velké spotřeby buněčného NAD ⁺ a ATP, končí buněčnou smrtí; působí zejména na B buňky pankreatu (Szkudelski 2001)	<i>S. acromogenes</i>

*(Katz a Baltz 2016)

Tab. 1: Sekundární metabolity streptomycet s kancerostatickou aktivitou

S kancerostatickými efekty léčiv je vždy spjata určitá míra toxicity pro ostatní buňky lidského těla. Mithramycin byl například hojně používán již od roku 1970, v posledních letech se od něj začalo

kvůli mnoha nežádoucím efektům upouštět (Núñez et al. 2012). Jiné látky, jako třeba netropsin, se v medicíně nevyužívají a své uplatnění mají spíše ve výzkumu.

5.2.2 Sekundární metabolity s imunomodulačními účinky

Dalším odvětvím, kde hrají roli sekundární metabolity streptomycet, je imunologie. Antifungální antibiotikum rapamycin produkované *S. hygroscopicus* (Vézina et al. 1975) a takrolimus produkovaný *S. tsukubaensis* (Tanaka et al. 1987) se využívají k potlačení imunitního systému pacientů po transplantaci. Oba se řadí do třídy makrocyclických imunopresivních látek, jejichž aktivita je závislá na specifické vazbě některého z cytosolických proteinů zvaných imunofiliny (Sehgal 1998).

Rapamycin, prodáváný pod komerčním názvem Rapamune, blokuje cytokiny řízenou proliferaci T-lymfocytů. Uvnitř buňky tvoří komplex s intracelulárním proteinem FKBP12, který se váže na kinázu mTOR (Target of rapamycin) a blokuje její aktivaci (Sabers et al. 1995). Působí tak nejen na T-lymfocyty, ale také na buňky hladkého svalstva či buňky myogenní linie (Sehgal 1998). Aktivace mTOR kinázy je nezbytná pro přechod buněk z G1 do S fáze buněčného cyklu, v aktivovaném stavu se ve zvýšené míře nachází v nádorových buňkách (Menon a Manning 2009). Některé deriváty rapamycinu byly proto schváleny i jako účinné léky proti rakovině (Li et al. 2014).

Takrolimus tvoří v buňce rovněž komplex s proteinem FKBP12, na rozdíl od rapamycinu ale posléze inaktivuje kalcineurin. Kalcineurin v aktivovaných T-lymfocytech dostává signál od kalmodulinu a následně defosforyluje transkripční faktor NF-AT, který tak může projít do jádra a zahájit transkripci IL-2 a dalších cytokinů. Komplex takrolimus-FKBP12 tuto dráhu přeruší a znemožní aktivaci T-lymfocytů (Brazelton a Randall 1996).

Tato imunopresiva se ukázala být účinná pro pacienty po transplantaci jater, ledvin nebo slinivky. Bývají předepisována samostatně, ve vzájemné kombinaci či v kombinaci s jinými imunopresivy, zejména s příbuzným cyklosporinem (McAlister et al. 2000). Potenciál k využití mají ale i další látky odvozené ze streptomycet. Experimenty s manumycinem A z třídy makrolidových antibiotik prokázaly jeho protizánětlivé účinky. Na úrovni transkripce inhibuje vznik prozánětlivých interleukinů a chemokinů (Čečrdlová et al. 2016).

5.3 *Streptomyces* v mikrobiomu člověka

Mikrobiom člověka a jeho vliv na zdraví je v posledních letech diskutovaným tématem. Jedná se o soubor mikroorganismů obývajících lidské tělo, tyto organismy žijí komenzálně ve specifických tkáních. Nejznámějším a nejvíce prozkoumaným je střevní mikrobiom, který obsahuje až 10^{14} buněk mikroorganismů – to je desetkrát víc, než všechny buňky lidského těla dohromady (Ley et al. 2006).

Sestává z více než 1000 různých druhů bakterií, virů a eukaryotních mikrobů, s největším zastoupením tříd *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* a *Verrucomicrobia* (Qin et al. 2010).

V posledních desetiletích se výzkum věnoval taktéž plicnímu mikrobiomu. Navzdory dřívější představě, že plíce zdravého člověka žádné mikroorganismy neobsahují, je nyní jeho existence prokázána. Jeho původ zatím není objasněn (Dickson et al. 2014). Byl zaznamenán částečný překryv s mikrobiomem ústní dutiny, míra tohoto překryvu však byla v rámci jedinců odlišná (Bassis et al. 2015). Celkem je v plicích přítomno kolem 500 různých druhů bakterií (Shukla et al. 2017), nejčastějšími jsou stejně jako ve střevním mikrobiomu třídy *Bacteroidetes*, *Firmicutes* a *Proteobacteria* (Charlson et al. 2011).

Úloha bakterií rodu *Streptomyces* v mikrobiomu není objasněna, u části populace není přítomen. Existuje ale řada studií, kdy byl z lidských vzorků izolován a někdy dokonce v souvislosti s nepříjemnými invazivními onemocněními. Například u pacientky dlouhodobě trpící rakovinou prsu byla diagnostikována bakterémie způsobená streptomycetami po pravidelném zavádění katétru (Carey et al. 2001). Hned v několika případech byly izolovány ze sputa či krve v souvislosti s onemocněním zápalem plic, a to v koinfekci s dalšími mikroorganismy (Manteca et al. 2008) a nebo samostatně (Dunne et al. 1998; Kofteridis et al. 2007; Ariza-Prota et al. 2015). Často, avšak ne vždy, se jednalo o imunodeficientní pacienty.

Několik dalších studií popisuje lokalizované infekce streptomycetami. Byly izolovány z hnisu u pacienta s abscesem mozku po bodném zranění (Rose et al. 2008), v jiném případě *Streptomyces cacaoi* způsobila otoky temenní části hlavy (Pellegrini et al. 2012). *Streptomyces griseus*, která je běžně patogenní pro delfíny a kočkovité šelmy, byla jednou popsána jako původce cervikofaciálních mycetomů u člověka (Chander et al. 2015). Dále jsou zaznamenány případy keratitidy způsobené *Streptomyces thermocarboxydus* a *Streptomyces roseus* (Kawakami et al. 2014) či zánět pobříšnice způsobený běžně půdní bakterií *Streptomyces viridis* (Datta et al. 2012).

Streptomyces albus byla v jednom případě identifikována jako původce aktinomycetomů na paži a tváři (Martín et al. 2004), u dalších pacientů byla izolována ze zubních kazů, krčních mandlí, sputa a kůže (Dunne et al. 1998).

Celkově jsou lidská onemocnění způsobená streptomycetami raritou. K léčbě se proto přistupuje individuálně, běžně je podávána kombinace antibiotik. Mezi nejčastější z nich patří vancomycin, clarithromycin či linezolid (Rose et al. 2008; Carey et al. 2001). Běžnějšími původci onemocnění jsou příbuzné aktinomycety rodu *Nocardia*, často se proto přistupuje k analogické léčbě (Carey et al. 2001).

6 Nepatogenní streptomycety v lidském mikrobiomu

Výskyt streptomycet v lidském mikrobiomu je dosud neobjasněným fenoménem. Opakovaně byly izolovány z bronchalveolární laváže a sputa pacientů s respiračními obtížemi, jakým dílem přispěly k propuknutí onemocnění, však zůstává otázkou. Několikrát byly izolovány i z dalších tkání – zejména dělohy a spojivkového vaku. Zástupci těchto streptomycet (klasifikovaných jako nepatogenní) jsou uchováni v unikátní sbírce Národní referenční laboratoře pro patogenní aktinomycety v trutnovské nemocnici. Pocházejí zejména z plic pacientů, kteří trvale pobývali v prostředí se znečištěným ovzduším, jejich původ je spjat s těžebními regiony (Ostravsko, Příbramsko).

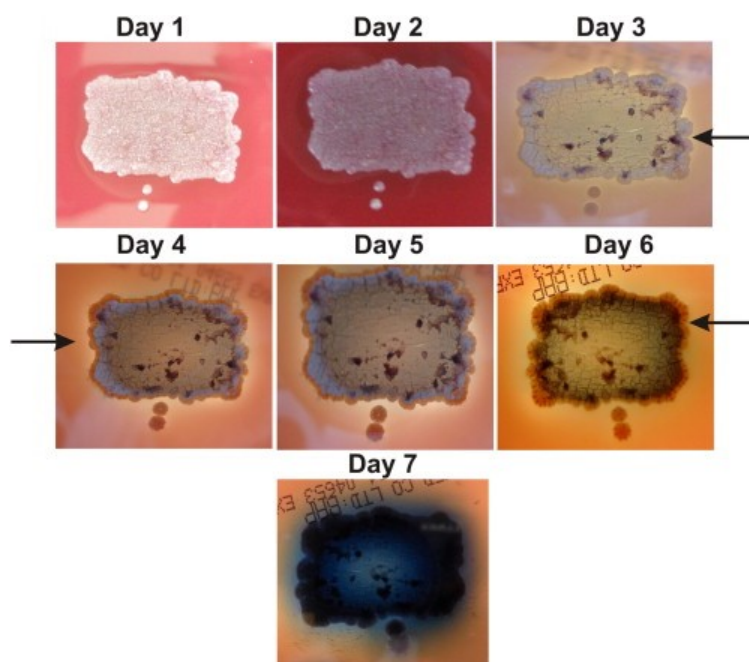
Vzhledem k diverzitě sekundárních metabolitů streptomycet nelze vyloučit možnost, že jejich vliv na zdravotní obtíže je nezanedbatelný. Některé z kmenů byly proto testovány na hemolytickou aktivitu, taktéž byla zkoumána jejich interakce s běžnými plicními patogeny a savčím imunitním systémem.

6.1 Hemolytická aktivita streptomycet

Hemolýza spočívá v porušení cytoplazmatické membrány červených krvinek a vylití jejich obsahu do okolní tekutiny. Je způsobena lytickými proteiny zvanými hemolyziny, ty jsou typické pro některé patogenní bakterie. Jejich homolog byl překvapivě zjištěn i u půdní *Streptomyces coelicolor* (Rajesh et al. 2013).

Testování hemolytické aktivity se provádí za pomoci kultivace bakteriálních kmenů na pevném krevním agaru. Produkuje-li bakterie hemolyziny, je po určitém čase v blízkosti kolonie patrná změna barvy média. Rozlišujeme přitom alfa, beta a gamma hemolýzu. Při alfa hemolýze zůstává pod kolonií agar nazelenalý díky oxidaci hemoglobinu na methemoglobin. Při beta hemolýze proběhla úplná lýze červených krvinek, agar je proto nažloutlý a transparentní. Při gamma hemolýze se barva agaru nemění, hemolytické proteiny tudíž nejsou přítomny.

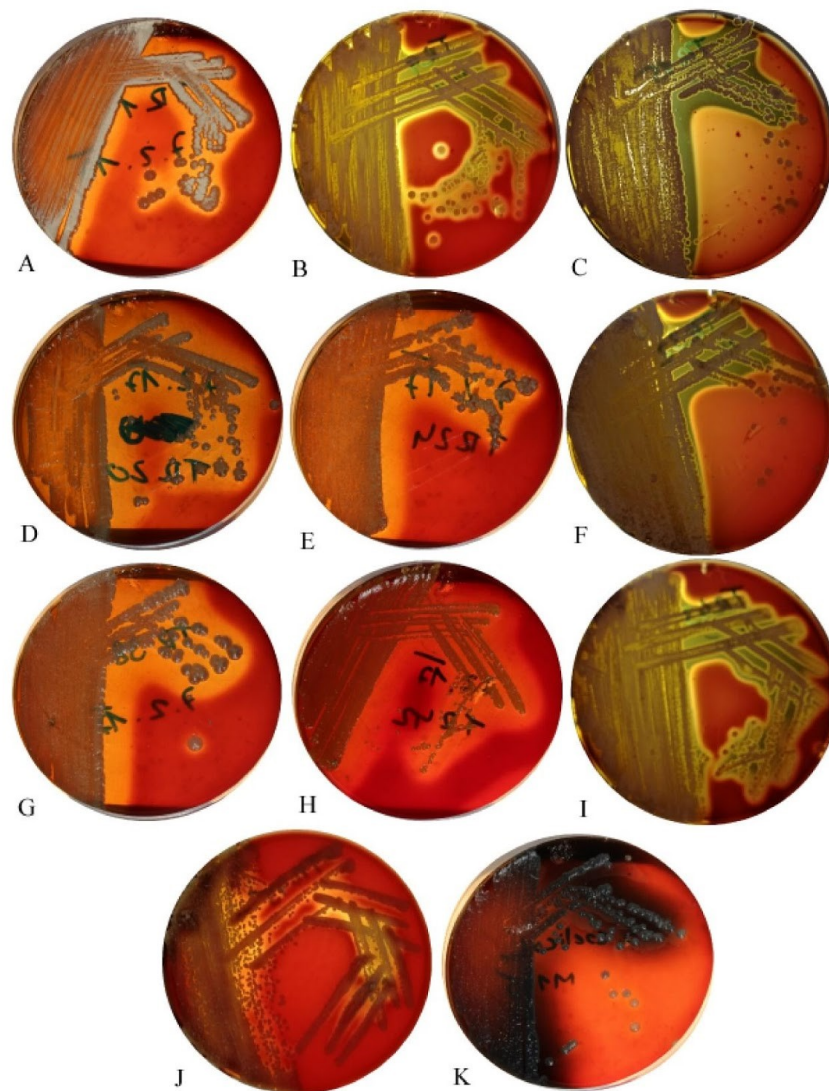
V experimentech se *S. coelicolor M145* byla po dvou dnech kultivace okolo kolonie zřetelná zóna typická pro alfa hemolýzu. Celkem byla aktivita kolonie pozorována po dobu 7 dní (Obr. 1). Hemolytickou aktivitu jevil i mutantní kmen *S. coelicolor*Δ*dagA* s defektem v enzymu agaráza, který dokáže díky štěpení agaru rovněž měnit barvu média. Potvrdila se tím existence specializovaných proteinů (Rajesh et al. 2013). Byl identifikován gen *SCO1782* kódující protein zodpovědný za hemolýzu, nazvaný S-hemolyzin (Rajesh et al. 2013), později klasifikovaný jako fospolipáza C (Suzuki et al. 1995).



Obr. 8: Hemolytická aktivita *S. coelicolor*. *Streptomyces coelicolor* M145 byla kultivována na krevním agaru po dobu 7 dní. Zřetelné hemolytické zóny jsou vyznačeny šipkami (Rajesh et al. 2013)

S-hemolysin je homologický hemolysinům bakteriálních patogenů – z 35 % se shoduje s hemolysinem původce prasečí dysenterie *Brachyspira hyodysenteriae* a z 62 % s hemolysinem *Mycobacterium tuberculosis* (Rajesh et al. 2013). Hemolysin *Mycobacterium tuberculosis* je kódován genem *TlyA*. Cytoplazmatickou membránu lyzují oligomery, do kterých se samovolně skládá. Stejný protein zároveň plní roli při methylaci ribosomálního RNA (Rahman et al. 2010). Hemolýza byla popsána také u kmene *Streptomyces VITSDK1 spp.* izolovaného z mořských sedimentů v jižní Indii. V tomto případě se však jedná o úplnou beta hemolýzu. Co ji způsobuje, autoři neidentifikovali (Suthindhiran a Kannabiran 2009).

Testované lidské izoláty streptomycet ukázaly ve všech případech schopnost beta hemolýzy. Byly pozorovány hemolytické zóny kolem rostoucích kolonií kmenů izolovaných ze sputa, dělohy a spojivkového vaku pacientů (Obr. 9, Žlábková 2018). Je pravděpodobné, že tato hemolýza není homologická alfa hemolýze *S. coelicolor* a *M. tuberculosis*, nýbrž je způsobena polyenovými antibiotiky zvanými filipiny. Jejich přítomnost byla prokázána u jednoho z testovaných kmenů (Herbrík 2018, osobní sdělení). Filipiny působí lýzu červených krvinek tvorbou velkých neselektivních pórů v cytoplazmatické membráně (Knopik-Skrocka a Bielawski 2002).



Obr. 9: Beta hemolytická aktivita lidských izolátů streptomyces. Kmeny streptomyces izolované ze sputa (A, B, C, D, E, F, H, J), dělohy (G) a spojivkového vaku (I) byly kultivovány na krevním agaru při teplotě 28°C po dobu 4 dní. Kontrolní vzorek *S. coelicolor* (K) vykazuje alfa hemolytickou aktivitu. (Žlábková 2018)

Oproti lidským streptomycesům je u půdních streptomyces beta hemolytická aktivita přítomna jen zřídka (Chroňáková 2018, osobní sdělení). Z toho plyne pravděpodobná adaptace streptomyces obývajících lidský mikrobiom. Adaptace mohla být způsobena interakcí jak s imunitním systémem člověka, tak s dalšími organismy mikrobiomu.

6.2 Interakce streptomyces s plicními patogeny

Streptomycesy jsou ve svém přirozeném prostředí velice aktivní ve vztahu k dalším mikroorganismům. V půdním ekosystému probíhá neustálá kompetice o živiny a prostor, produkce

antimikrobiálních a antifungálních látek je evolučně výhodná. Roli v diverzitě sekundárních metabolitů hraje taktéž jejich netradiční životní cyklus (viz. kapitola 1) (Jones a Elliot 2017).

Pole působnosti sekundárních metabolitů se netýká jen dalších půdních mikroorganismů. Streptomycey v lidském mikrobiomu by mohly plnit zajímavou roli díky interakcím s jinými bakteriemi, včetně běžných plicních patogenů. V kokultivačních experimentech byla u mnoha lidských izolátů streptomycet zaznamenána inhibice kvasinky *Candida albicans*, která je typickým druhem střevní a ústní mikroflóry. Při přemnožení, zejména u imunokompromitovaných jedinců, však způsobuje kandidózu (Žlábková 2018). V jednotlivých případech byla pozorována taktéž inhibice patogenních bakterií *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* a houby *Rhizomucor* (Žlábková 2018). Přitom právě inhibice růstu mikroorganismů způsobujících onemocnění je mnohdy podstatou symbiotických vztahů streptomycet s rostlinami a živočichy. Podobně prospěšná by mohla být i jejich přítomnost v lidském mikrobiomu. Výzkum v této oblasti je otázkou budoucích let.

6.3 Interakce streptomycet s buňkami imunitního systému

Kmeny streptomycet izolované z lidského sputa a dělohy byly testovány též na interakce s lidským imunitním systémem, konkrétně s monocytovou buněčnou linií THP-1, odvozenou od buněk akutní monocytární leukémie. Streptomycey působily na THP-1 do různé míry cytotoxicky. Byl zkoumán vliv extraktu sekundárních metabolitů produkovaných streptomycetami při kokultivaci s THP-1 na prozánětlivé cytokiny TNF a IL-1 β . Výsledky byly různorodé – to poukazuje na přítomnost prozánětlivých i protizánětlivých sekundárních metabolitů, produkovaných rozmanitými kmeny. Významný protizánětlivý efekt byl pozorován u kmene izolovaného z lidské dělohy (Pospíchal 2017).

Dále byl zkoumán vliv streptomycet na fagocytární aktivitu THP-1. Ve všech případech došlo k jejímu významnému snížení o 25 % (plicní kmeny) až 40 % (kmen z dělohy). Tyto výsledky jsou v souladu s potenciální patogenicitou streptomycet u člověka za vhodných podmínek (Pospíchal 2017).

7 Závěr

Účelem této práce bylo shrnout poznatky o interakcích bakterií rodu *Streptomyces* s vyššími organismy. Přirozeným prostředím většiny streptomycet je půda - jsou součástí komplexních ekosystémů, které ovlivňují převážně rostliny. Vliv však mají také na živočichy včetně člověka. Jednotlivé příklady symbiózy s hmyzem jsou poměrně dobře probádány. Běžně se v nich uplatňují sekundární metabolity, které chrání živočichy či jejich potravní zdroje před patogeny.

Oproti tomu o vztahu streptomycet a člověka je dosud dostupno jen malé množství informací. Pomineme-li patogenní *Streptomyces sudanensis* a *Streptomyces somaliensis*, nedostává se lidským streptomycetám ve výzkumu mnoho pozornosti, přestože se zdají být v našem mikrobiomu běžné. Současná data vycházejí v podstatě pouze z metagenomových a MALDI-TOF studií. *Streptomyces* jsou v bakteriální říši jedinečné svým biosyntetickým potenciálem a sekundárními metabolity s obrovskou šíří působnosti. Mohou mít proto rozsáhlý vliv na mikrobiální komunity v lidském těle, řídit jejich vznik a rozvoj od narození člověka, ale též ovlivňovat chování lidských buněk – například potlačováním zánětlivé odpovědi díky produkci imunomodulačních látek. Jejich experimentálně dokázané interakce s běžnými plicními patogeny hovoří o tom, že některé kmeny mohou plnit v mikrobiomu protektivní roli. V rozporu s touto teorií je neobjasněný fakt, že většina lidských streptomycet dostupných ve sbírce Národní referenční laboratoře pro patogenní aktinomyce byla izolována z pacientů trpících chronickým onemocněním. Zjištěné hemolytické vlastnosti naznačují možný impakt při patogenezi. Zároveň je možné, že nemoci způsobené samotnými streptomycetami jsou častější, než hovoří záznamy. Při diagnostice jsou streptomycety často považovány jen za kontaminující mikroorganismus bez vlivu na patogenezi. Je též obtížné je z klinických vzorků izolovat, rostou ve srovnání s ostatními patogeny pomaleji a jsou přerůstány běžnou florou. Navíc neexistuje specifická selektivní nebo nabohacovací kultivační technika, jakou používáme například u pomalu rostoucích mykobakterií. Je pravda, že s nízkou pravděpodobností přežívají právě při selektivní kultivaci mykobakterií. Většina klinických izolátů ze sbírky byla izolována právě touto cestou.

Možností dalšího studia se nabízí na tomto poli hned několik, ať už se jedná o testování interakcí streptomycet s mikroorganismy více i méně běžnými pro lidský mikrobiom či interakcí se samotnými buňkami lidského těla.

8 Literatura

- Al-Bassam, M. M., M. J. Bibb, M. J. Bush, G. Chandra, M. J. Buttner. 2014. „Response Regulator Heterodimer Formation Controls a Key Stage in *Streptomyces* Development". *PLOS Genetics* 10 (8): e1004554. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004554>.
- Aldesuquy, H. S., F. A. Mansour, S. A. Abo-Hamed. 1998. „Effect of the culture filtrates of *Streptomyces* on growth and productivity of wheat plants | SpringerLink". 17. únor 1998. <https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF02820792?LI=true>.
- Ariza-Prota, M. A., A. Pando-Sandoval, D. Fole-Vázquez, M. García-Clemente, T. Budiño, P. Casan. 2015. „Community-acquired bacteremic *Streptomyces* atratus pneumonia in an immunocompetent adult: a case report". *Journal of Medical Case Reports* 9 (listopad): 262. <https://doi.org/10.1186/s13256-015-0753-y>.
- Bassis, C. M., J. R. Erb-Downward, R. P. Dickson, C. M. Freeman, T. M. Schmidt, V. B. Young, J. M. Beck, J. L. Curtis, G. B. Huffnagle. 2015. „Analysis of the Upper Respiratory Tract Microbiotas as the Source of the Lung and Gastric Microbiotas in Healthy Individuals". *MBio* 6 (2): e00037-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.00037-15>.
- Bentley, S. D., K. F. Chater, A.-M. Cerdeño-Tárraga, G. L. Challis, N. R. Thomson, K. D. James, D. E. Harris, et al. 2002. „Complete Genome Sequence of the Model Actinomycete *Streptomyces Coelicolor* A3(2)". *Nature* 417 (6885): 141–47. <https://doi.org/10.1038/417141a>.
- Bérdy, J.. 2012. „Thoughts and Facts about Antibiotics: Where We Are Now and Where We Are Heading". *The Journal of Antibiotics* 65 (8): 385–95. <https://doi.org/10.1038/ja.2012.27>.
- Brazelton, T. R, E. Morris Randall. 1996. „Molecular mechanisms of action of new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus (FK506), sirolimus (rapamycin), mycophenolate mofetil and leflunomide". *Current Opinion in Immunology* 8 (5): 710–20. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(96\)80090-2](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(96)80090-2).
- Carey, J., M. Motyl, D. C. Perlman. 2001. „Catheter-related bacteremia due to *Streptomyces* in a patient receiving holistic infusions." *Emerging Infectious Diseases* 7 (6): 1043–45.
- Cecrdlova, E., K. Petrickova, L. Kolesar, M. Petricek, A. Sekerkova, V. Svachova, I. Striz. 2016. „Manumycin A downregulates release of proinflammatory cytokines from TNF alpha stimulated human monocytes". *Immunology Letters* 169 (leden): 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.11.010>.
- Coombs, J. T., P. P. Michelsen, C. M. M. Franco. 2004. „Evaluation of Endophytic *Actinobacteria* as Antagonists of *Gaeumannomyces Graminis* Var. *Tritici* in Wheat". *Biological Control* 29 (3): 359–66. <https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2003.08.001>.
- Cordovez, V., V. J. Carrion, D. W. Etalo, R. Mumm, H. Zhu, G. P. van Wezel, aj. M. Raaijmakers. 2015. „Diversity and functions of volatile organic compounds produced by *Streptomyces* from a disease-suppressive soil". 9. říjen 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4598592/#B23>.
- Datta, P., S. Arora, R. Jain, J. Chander, W. van de Sande. 2012. „Secondary Peritonitis Caused by *Streptomyces Viridis*". *Journal of Clinical Microbiology* 50 (5): 1813–14. <https://doi.org/10.1128/JCM.06045-11>.
- Dickson, R. P., J. R. Erb-Downward, G. B. Huffnagle. 2014. „Towards an Ecology of the Lung: New Conceptual Models of Pulmonary Microbiology and Pneumonia Pathogenesis". *Lancet Respiratory Medicine* 2 (3): 238–46. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70028-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70028-1).
- Dunne, E. F., W. J. Burman, M. L. Wilson. 1998. „*Streptomyces* Pneumonia in a Patient with Human Immunodeficiency Virus Infection: Case Report and Review of the Literature on Invasive *Streptomyces* Infections". *Clinical Infectious Diseases* 27 (1): 93–96. <https://doi.org/10.1086/514612>.
- Durvasula, R. V., R. K. Sundaram, P. Kirsch, I. Hurwitz, C. V. Crawford, E. Dotson, Ch. B. Beard. 2008. „Genetic transformation of a Corynebacterial symbiont from the Chagas disease vector

- Triatoma infestans*". *Experimental Parasitology* 119 (1): 94–98.
<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2007.12.020>.
- Fassas, A., A. Anagnostopoulos. 2005. „The Use of Liposomal Daunorubicin (DaunoXome) in Acute Myeloid Leukemia". *Leukemia & Lymphoma* 46 (6): 795–802.
<https://doi.org/10.1080/10428190500052438>.
- Flärdh, K., D. M. Richards, A. M. Hempel, M. Howard, M. J. Buttner. 2012. „Regulation of apical growth and hyphal branching in *Streptomyces*". *Current Opinion in Microbiology, Growth and development: eukaryotes/prokaryotes*, 15 (6): 737–43.
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2012.10.012>.
- Frey-Klett, P., J. Garbaye, M. Tarkka. 2007. „The Mycorrhiza Helper Bacteria Revisited". *New Phytologist* 176 (1): 22–36. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.2007.02191.x>.
- Gewirtz, D. A. 1999. „A Critical Evaluation of the Mechanisms of Action Proposed for the Antitumor Effects of the Anthracycline Antibiotics Adriamycin and Daunorubicin". *Biochemical Pharmacology* 57 (7): 727–41. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(98\)00307-4](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(98)00307-4).
- Gopalakrishnan, S., V. Srinivas, M. Sree Vidya, A. Rathore. 2013. „Plant Growth-Promoting Activities of *Streptomyces Spp.* in Sorghum and Rice". *Springerplus* 2: 574.
<https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-574>.
- Goyer, C., a C. Beaulieu. 1997. „Host Range of Streptomycete Strains Causing Common Scab". *Plant Disease* 81 (8): 901–4. <https://doi.org/10.1094/PDIS.1997.81.8.901>.
- Gust, B., G. L. Challis, K. Fowler, T. Kieser, K. F. Chater. 2003. „PCR-Targeted *Streptomyces* Gene Replacement Identifies a Protein Domain Needed for Biosynthesis of the Sesquiterpene Soil Odor Geosmin". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (4): 1541–46.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0337542100>.
- Haeder, S., R. Wirth, H. Herz, D. Spiteller. 2009. „Candididin-Producing *Streptomyces* Support Leaf-Cutting Ants to Protect Their Fungus Garden against the Pathogenic Fungus *Escovopsis*". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (12): 4742–46. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812082106>.
- Hecht, S. M. 2000. „Bleomycin: New Perspectives on the Mechanism of Action". *Journal of Natural Products* 63 (1): 158–68. <https://doi.org/10.1021/np990549f>.
- Hill, P., Ja Campbell, Ia Petrie. 1976. „*Rhodnius-Prolixus* and Its Symbiotic Actinomycete - Microbiological, Physiological and Behavioral Study". *Proceedings of the Royal Society Series B-Biological Sciences* 194 (1117): 501–25. <https://doi.org/10.1098/rspb.1976.0091>.
- Hofstetter, R. W., J. T. Cronin, K. D. Klepzig, J. C. Moser, a M. P. Ayres. 2006. „Antagonisms, Mutualisms and Commensalisms Affect Outbreak Dynamics of the Southern Pine Beetle". *Oecologia* 147 (4): 679–91. <https://doi.org/10.1007/s00442-005-0312-0>.
- Huguet-Tapia, J. C., T. Lefebure, J. H. Badger, D. Guan, G. S. Pettis, M. J. Stanhope, R. Loria. 2016. „Genome Content and Phylogenomics Reveal Both Ancestral and Lateral Evolutionary Pathways in Plant-Pathogenic *Streptomyces* Species". *Applied and Environmental Microbiology* 82 (7): 2146–55. <https://doi.org/10.1128/AEM.03504-15>.
- Hulcr, J., A. S. Adams, K. Raffa, R. W. Hofstetter, K. D. Klepzig, C. R. Currie. 2011. „Presence and Diversity of *Streptomyces* in *Dendroctonus* and Sympatric Bark Beetle Galleries Across North America". *Microbial Ecology* 61 (4): 759–68. <https://doi.org/10.1007/s00248-010-9797-0>.
- Cha, J-Y, S. Han, H-J Hong, H. Cho, D. Kim, Y. Kwon, S-K Kwon, et al. 2016. „Microbial and Biochemical Basis of a *Fusarium Wilt*-Suppressive Soil". *Isme Journal* 10 (1): 119–29.
<https://doi.org/10.1038/ismej.2015.95>.
- Chakravarty, I., K. Kundu, S. Kundu. 2015. „Daptomycin: Discovery, Development and Perspectives". *The Battle Against Microbial Pathogens: Basic Science, Technological Advances and Educational Programs*

- Chander, J., N. Singla, U. Handa. 2015. „Human Cervicofacial Mycetoma Caused by *Streptomyces Griseus*: First Case Report". *Journal of Microbiology Immunology and Infection* 48 (6): 703–5. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2012.12.002>.
- Charlson, E. S., K. Bittinger, A. R. Haas, A. S. Fitzgerald, I. Frank, A. Yadav, F. D. Bushman, a R. G. Collman. 2011. „Topographical Continuity of Bacterial Populations in the Healthy Human Respiratory Tract". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 184 (8): 957–63. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0655OC>.
- Chater, K. F., S. Biró, K. J. Lee, T. Palmer, H. Schrempf. 2010. „The complex extracellular biology of *Streptomyces*". *FEMS Microbiology Reviews* 34 (2): 171–98. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00206.x>.
- Chater, K. F., G. Chandra. 2006. „The evolution of development in *Streptomyces* analysed by genome comparisons". *FEMS Microbiology Reviews* 30 (5): 651–72. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00033.x>.
- Jain, R., A. Jain, N. Rawat, M. Nair, R. Gumashta. 2016. „Feather hydrolysate from *Streptomyces sampsonii* GS 1322: A potential low cost soil amendment". *Journal of Bioscience and Bioengineering* 121 (6): 672–77. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2015.11.003>.
- Janssen, P. H. 2006. „Identifying the Dominant Soil Bacterial Taxa in Libraries of 16S rRNA and 16S rRNA Genes". *Applied and Environmental Microbiology* 72 (3): 1719–28. <https://doi.org/10.1128/AEM.72.3.1719-1728.2006>.
- Jiang, S., W. Sun, M. Chen, S. Dai, L. Zhang, Y. Liu, K. J. Lee, X. Li. 2007. „Diversity of Culturable *Actinobacteria* Isolated from Marine Sponge *Haliclona Sp.*" *Antonie Van Leeuwenhoek International Journal of General and Molecular Microbiology* 92 (4): 405–16. <https://doi.org/10.1007/s10482-007-9169-z>.
- Jones, S. E., M. A. Elliot. 2017. „*Streptomyces* Exploration: Competition, Volatile Communication and New Bacterial Behaviours". *Trends in Microbiology* 25 (7): 522–31. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.02.001>.
- Joseph, N. M., B. Narasimha Harish, S. Sistla, D. M. Thappa, S. Chandra Parija. 2010. „*Streptomyces* Bacteremia in a Patient with Actinomycotic Mycetoma". *Journal of Infection in Developing Countries* 4 (4): 249–52.
- Kaltenpoth, M., W. Gottler, G. Herzner, a E. Strohm. 2005. „Symbiotic Bacteria Protect Wasp Larvae from Fungal Infestation". *Current Biology* 15 (5): 475–79. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.12.084>.
- Kaltenpoth, M.. 2009. „Actinobacteria as mutualists: general healthcare for insects?" *Trends in Microbiology* 17 (12): 529–35. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2009.09.006>.
- Kamke, J., M. W. Taylor, S. Schmitt. 2010. „Activity Profiles for Marine Sponge-Associated Bacteria Obtained by 16S rRNA vs 16S rRNA Gene Comparisons". *Isme Journal* 4 (4): 498–508. <https://doi.org/10.1038/ismej.2009.143>.
- Katz, L., R. H. Baltz. 2016. „Natural Product Discovery: Past, Present, and Future". *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology* 43 (2–3): 155–76. <https://doi.org/10.1007/s10295-015-1723-5>.
- Kawakami, H., H. Inuzuka, K. Mochizuki, T. Muto, K. Ohkusu, T. Yaguchi, Y. Yamagishi, H. Mikamo. 2014. „Case of Keratitis Caused by *Streptomyces Thermocarboxydus*". *Journal of Infection and Chemotherapy* 20 (1): 57–60. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2013.11.001>.
- Kers, J. A., K. D. Cameron, M. V. Joshi, R. A. Bukhalid, J. E. Morello, M. J. Wach, D. M. Gibson, R. Loria. 2005. „A Large, Mobile Pathogenicity Island Confers Plant Pathogenicity on *Streptomyces* Species". *Molecular Microbiology* 55 (4): 1025–33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04461.x>.
- Khan, S. T., H. Komaki, K. Motohashi, I. Kozono, A. Mukai, M. Takagi, K. Shin-ya. 2011. „*Streptomyces* Associated with a Marine Sponge *Haliclona Sp.*; Biosynthetic Genes for Secondary Metabolites and Products". *Environmental Microbiology* 13 (2): 391–403. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2010.02337.x>.

- King, R., C. Lawrence, M. Clark, L. Calhoun. 1989. „Isolation and Characterization of Phytotoxins Associated with *Streptomyces Scabies*". *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications*, č. 13 (červenec): 849–50. <https://doi.org/10.1039/c39890000849>.
- Kirby, R., V. Sangal, N. P. Tucker, J. Zakrzewska-Czerwinska, K. Wierzbicka, P. R. Herron, C.-J. Chu, et al. 2012. „Draft Genome Sequence of the Human Pathogen *Streptomyces Somaliensis*, a Significant Cause of Actinomycetoma". *Journal of Bacteriology* 194 (13): 3544–45. <https://doi.org/10.1128/JB.00534-12>.
- Knopik-Skrocka, A., J. Bielawski. 2002. „The Mechanism of the Hemolytic Activity of Polyene Antibiotics". *Cellular & Molecular Biology Letters* 7 (1): 31–48.
- Kofteridis, D. P., S. Maraki, E. Scoulica, C. Tsioutis, G. Maltezas, A. Gikas. 2007. „*Streptomyces* Pneumonia in an Immunocompetent Patient: A Case Report and Literature Review". *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 59 (4): 459–62. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.06.009>.
- Kopka, M. L., C. Yoon, D. Goodsell, P. Pjura, R. E. Dickerson. 1985. „The Molecular Origin of DNA-Drug Specificity in Netropsin and Distamycin". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 82 (5): 1376–80.
- Lefrak, E. A., J. Piřha, S. Rosenheim, J. A. Gottlieb. 1973. „A Clinicopathologic Analysis of Adriamycin Cardiotoxicity". *Cancer* 32 (2): 302–14. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197308\)32:2<302::AID-CNCR2820320205>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197308)32:2<302::AID-CNCR2820320205>3.0.CO;2-2).
- Ley, R. E., D. A. Peterson, J. I. Gordon. 2006. „Ecological and Evolutionary Forces Shaping Microbial Diversity in the Human Intestine". *Cell* 124 (4): 837–48. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017>.
- Li, J., S. G. Kim, J. Blenis. 2014. „Rapamycin: One Drug, Many Effects". *Cell Metabolism* 19 (3): 373–79. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.01.001>.
- Loria, R., D. R. D. Bignell, S. Moll, J. C. Huguet-Tapia, M. V. Joshi, E. G. Johnson, R. F. Seipke, D. M. Gibson. 2008. „Thaxtomin Biosynthesis: The Path to Plant Pathogenicity in the Genus *Streptomyces*". *Antonie Van Leeuwenhoek International Journal of General and Molecular Microbiology* 94 (1): 3–10. <https://doi.org/10.1007/s10482-008-9240-4>.
- Manteca, A., A. I. Pelaez, M. del Mar Garcia-Suarez, E. Hidalgo, B. del Busto, F. J. Mendez. 2008. „A Rare Case of Lung Coinfection by *Streptomyces Cinereoruber* and *Haemophilus Influenzae* in a Patient with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Characterization at Species Level Using Molecular Techniques". *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 60 (3): 307–11. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2007.10.009>.
- Martín, M. C., A. Manteca, M. L. Castillo, F. Vázquez, F. J. Méndez. 2004. „*Streptomyces Albus* Isolated from a Human Actinomycetoma and Characterized by Molecular Techniques". *Journal of Clinical Microbiology* 42 (12): 5957–60. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.12.5957-5960.2004>.
- McAlister, V. C., Z. Gao, K. Peltekian, J. Domingues, K. Mahalati, A. S. MacDonald. 2000. „Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression". *The Lancet* 355 (9201): 376–77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)03882-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)03882-9).
- Menon, S., B. D. Manning. 2009. „Common Corruption of the MTOR Signaling Network in Human Tumors". *Oncogene* 27 (S2): S43–51. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.352>.
- Mueller, U. G., D. Dash, C. Rabeling, A. Rodrigues. 2008. „Coevolution Between *Attine* Ants and *Actinomycete* Bacteria: A Reevaluation". *Evolution* 62 (11): 2894–2912. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2008.00501.x>.
- Nakano, H., E. Kobayashi, I. Takahashi, T. Tamaoki, Y. Kuzuu, H. Iba. 1987. „Staurosporine Inhibits Tyrosine-Specific Protein-Kinase Activity of Rous-Sarcoma Virus Transforming Protein-P60". *Journal of Antibiotics* 40 (5): 706–8. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.40.706>.
- Núñez, L. E., S. E. Nybo, J. González-Sabín, M. Pérez, N. Menéndez, A. F. Braña, K. A. Shaaban, et al. 2012. „A Novel Mithramycin Analogue with High Antitumor Activity and Less Toxicity Generated by Combinatorial Biosynthesis". *Journal of Medicinal Chemistry* 55 (12): 5813–25. <https://doi.org/10.1021/jm300234t>.

- Palaniyandi, S. A., K. Damodharan, S. H. Yang, J. W. Suh. 2014. „*Streptomyces* Sp. Strain PGPA39 Alleviates Salt Stress and Promotes Growth of „Micro Tom´ Tomato Plants". *Journal of Applied Microbiology* 117 (3): 766–73. <https://doi.org/10.1111/jam.12563>.
- Patridge, E., P. Gareiss, M. S. Kinch, D. Hoyer. 2016. „An analysis of FDA-approved drugs: natural products and their derivatives". *Drug Discovery Today* 21 (2): 204–7. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.01.009>.
- Pellegrini, G. J., J. C. Graziano, L. Raganathan, M. A. Bhat, B. M. Hemashettar, J. M. Brown. 2012. „Scalp Abscess Due to *Streptomyces cacaoi* subsp. *cacaoi*, First Report in a Human Infection". *Journal of Clinical Microbiology* 50 (4): 1484–86. <https://doi.org/10.1128/JCM.06372-11>.
- Pospíchal, P., 2017: Interakce streptomycet izolovaných z lidských tkání s buňkami savčího imunitního systému. [Interactions of *Streptomyces* isolated from humans tissues with cells of the mammalian immune systém. Mgr. Thesis, in Czech.] – 52p., Faculty of Science, University of South Bohemia, České Budějovice, Czech Republic
- Poulsen, M., D-C. Oh, J. Clardy, C. R. Currie. 2011. „Chemical Analyses of Wasp-Associated *Streptomyces* Bacteria Reveal a Prolific Potential for Natural Products Discovery". *Plos One* 6 (2): e16763. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016763>.
- Qin, J., R. Li, J. Raes, M. Arumugam, K. S. Burgdorf, C. Manichanh, T. Nielsen, et al. 2010. „A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing". *Nature* 464 (7285): 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>.
- Quintana, E. T., K. Wierzbicka, P. Mackiewicz, A. Osman, A. H. Fahal, M. E. Hamid, J. Zakrzewska-Czerwinska, L. A. Maldonado, M. Goodfellow. 2008. „*Streptomyces Sudanensis* Sp Nov., a New Pathogen Isolated from Patients with Actinomycetoma". *Antonie Van Leeuwenhoek International Journal of General and Molecular Microbiology* 93 (3): 305–13. <https://doi.org/10.1007/s10482-007-9205-z>.
- Rahman, A., S. S. Srivastava, A. Sneh, N. Ahmed, M. V. Krishnasastry. 2010. „Molecular characterization of *tlyA* gene product, Rv1694 of *Mycobacterium tuberculosis*: A non-conventional hemolysin and a ribosomal RNA methyl transferase". *BMC Biochemistry* 11 (září): 35. <https://doi.org/10.1186/1471-2091-11-35>.
- Rajesh, T., J-M. Jeon, Y-H. Kim, H-J. Kim, D. H. Yi, S-H. Park, K-Y. Choi, et al. 2013. „Functional analysis of the gene *SCO1782* encoding *Streptomyces* hemolysin (S-hemolysin) in *Streptomyces coelicolor* M145". *Toxicon* 71 (září): 159–65. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2013.05.023>.
- Reich, E., R. M. Franklin, A. J. Shatkin, E. L. Tatum. 1962. „Action of actinomycin D on animal cells and viruses". *Biochemistry*, č. 48 (květen).
- Riedlinger, J., S. D. Schrey, M. T. Tarkka, R. Hampp, M. Kapur, H. P. Fiedler. 2006. „Auxofuran, a Novel Metabolite That Stimulates the Growth of Fly Agaric, Is Produced by the Mycorrhiza Helper Bacterium *Streptomyces* Strain *AcH 505*". *Applied and Environmental Microbiology* 72 (5): 3550–57. <https://doi.org/10.1128/AEM.72.5.3550-3557.2006>.
- Rose, C. E., J. M. Brown, J. F. Fisher. 2008. „Brain Abscess Caused by *Streptomyces* Infection Following Penetration Trauma: Case Report and Results of Susceptibility Analysis of 92 Isolates of *Streptomyces* Species Submitted to the CDC from 2000 to 2004". *Journal of Clinical Microbiology* 46 (2): 821–23. <https://doi.org/10.1128/JCM.01132-07>.
- Ruiz-Gonzalez, M. X., P-J. G. Male, C. Leroy, A. Dejean, H. Gryta, P. Jargeat, A. Quilichini, J. Orivel. 2011. „Specific, Non-Nutritional Association between an *Ascomycete* Fungus and *Allomerus* Plant-Ants". *Biology Letters* 7 (3): 475–79. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2010.0920>.
- Sabers, C. J., M. M. Martin, G. J. Brunn, J. M. Williams, F. J. Dumont, G. Wiederrecht, R. T. Abraham. 1995. „Isolation of a Protein Target of the FKBP12-Rapamycin Complex in Mammalian Cells". *Journal of Biological Chemistry* 270 (2): 815–22. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.2.815>.
- Sarmiento-Ramírez, J. M., M. van der Voort, J. M. Raaijmakers, J. Diéguez-Uribeondo. 2014. „Unravelling the Microbiome of Eggs of the Endangered Sea Turtle *Eretmochelys imbricata* Identifies Bacteria with Activity against the Emerging Pathogen *Fusarium falciforme*". *PLoS ONE* 9 (4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095206>.

- Scott, J. J., D-C. Oh, M. C. Yuceer, K. D. Klepzig, J. Clardy, C. R. Currie. 2008. „Bacterial Protection of Beetle-Fungus Mutualism". *Science* 322 (5898): 63–63. <https://doi.org/10.1126/science.1160423>.
- Sehgal, S. N. 1998. „Rapamune® (RAPA, rapamycin, sirolimus): mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression". *Clinical Biochemistry* 31 (5): 335–40. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(98\)00045-9](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(98)00045-9).
- Seipke, R. F., J. Barke, M. X. Ruiz-Gonzalez, J. Orivel, D. W. Yu, M. I. Hutchings. 2012. „Fungus-Growing *Allomerus* Ants Are Associated with Antibiotic-Producing *Actinobacteria*". *Antonie Van Leeuwenhoek International Journal of General and Molecular Microbiology* 101 (2): 443–47. <https://doi.org/10.1007/s10482-011-9621-y>.
- Seipke, R. F., M. Kaltenpoth, M. I. Hutchings. 2012. „*Streptomyces* as Symbionts: An Emerging and Widespread Theme?" *Fems Microbiology Reviews* 36 (4): 862–76. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00313.x>.
- Sexton, D. L., R. J. St-Onge, H. J. Haiser, M. R. Yousef, L. Brady, C. Gao, J. Leonard, M. A. Elliot. 2015. „Resuscitation-Promoting Factors Are Cell Wall-Lytic Enzymes with Important Roles in the Germination and Growth of *Streptomyces coelicolor*". *Journal of Bacteriology* 197 (5): 848–60. <https://doi.org/10.1128/JB.02464-14>.
- Shukla, S. D., K. F. Budden, R. Neal, P. M. Hansbro. 2017. „Microbiome Effects on Immunity, Health and Disease in the Lung". *Clinical & Translational Immunology* 6 (březen): e133. <https://doi.org/10.1038/cti.2017.6>.
- Schrempf, H., S. Walter. 1995. „The Cellulolytic System of *Streptomyces Reticuli*". *International Journal of Biological Macromolecules* 17 (6): 353–55. [https://doi.org/10.1016/0141-8130\(96\)81845-9](https://doi.org/10.1016/0141-8130(96)81845-9).
- Schrempf, H.. 2001. „Recognition and Degradation of Chitin by Streptomyces". *Antonie van Leeuwenhoek* 79 (3–4): 285–89. <https://doi.org/10.1023/A:1012058205158>.
- Schultz, T. R., S. G. Brady. 2008. „Major Evolutionary Transitions in Ant Agriculture". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (14): 5435–40. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711024105>.
- Stebbins, C. E., A. A. Russo, C. Schneider, N. Rosen, F. U. Hartl, N. P. Pavletich. 1997. „Crystal Structure of an Hsp90–Geldanamycin Complex: Targeting of a Protein Chaperone by an Antitumor Agent". *Cell* 89 (2): 239–50. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80203-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80203-2).
- Suthindhiran, K., K. Kannabiran. 2009. „Hemolytic activity of *Streptomyces VITSDK1* spp. isolated from marine sediments in Southern India". *Journal de Mycologie Médicale* 19 (2): 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2009.01.001>.
- Suzuki, K., K. Matsunaga, T. Ehara, Y. Sakumura, T. Siddique, M. Uyeda. 1995. „Purification and Some Properties of S-Hemolysin Produced by *Streptomyces* Sp. Strain No. A-6288". *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 59 (11): 2081–86. <https://doi.org/10.1271/bbb.59.2081>.
- Szkudelski, T. 2001. „The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas". *Physiological Research* 50 (6): 537–46.
- Tanaka, H., A. Kuroda, H. Marusawa, H. Hatanaka, T. Kino, T. Goto, M. Hashimoto, T. Taga. 1987. „Structure of Fk506 - a Novel Immunosuppressant Isolated from *Streptomyces*". *Journal of the American Chemical Society* 109 (16): 5031–33. <https://doi.org/10.1021/ja00250a050>.
- Taylor, M. W., R. T. Hill, J. Piel, R. W. Thacker, U. Hentschel. 2007. „Soaking It up: The Complex Lives of Marine Sponges and Their Microbial Associates". *Isme Journal* 1 (3): 187–90. <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.32>.
- Tomasz, M. 1995. „Mitomycin C: small, fast and deadly (but very selective)". *Chemistry & Biology* 2 (9): 575–79. [https://doi.org/10.1016/1074-5521\(95\)90120-5](https://doi.org/10.1016/1074-5521(95)90120-5).
- Trujillo, M. E., M. Goodfellow. 2003. „Numerical Phenetic Classification of Clinically Significant Aerobic *Sporoactinomycetes* and Related Organisms". *Antonie Van Leeuwenhoek International Journal of General and Molecular Microbiology* 84 (1): 39–68. <https://doi.org/10.1023/A:1024401004258>.

- Vézina, C., A. Kudelski, S. N. Sehgal. 1975. „RAPAMYCIN (AY-22, 989), A NEW ANTIFUNGAL ANTIBIOTIC". *The Journal of Antibiotics* 28 (10): 721–26. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.28.721>.
- Viaene, T., S. Langendries, S. Beirinckx, M. Maes, S. Goormachtig. 2016. „*Streptomyces* as a Plant's Best Friend?" *Fems Microbiology Ecology* 92 (8): fiw119. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiw119>.
- Walter, S., H. Schrempf. 2003. „Oligomerization, Membrane Anchoring, and Cellulose-Binding Characteristics of AbpS, a Receptor-like *Streptomyces* Protein". *Journal of Biological Chemistry* 278 (29): 26639–47. <https://doi.org/10.1074/jbc.M212792200>.
- Walter, S., H. Schrempf. 2008. „Characteristics of the Surface-Located Carbohydrate-Binding Protein CbpC from *Streptomyces Coelicolor* A3(2)". *Archives of Microbiology* 190 (2): 119. <https://doi.org/10.1007/s00203-008-0373-7>.
- Webster, N. S., L. L. Blackall. 2009. „What Do We Really Know about Sponge-Microbial Symbioses?" *Isme Journal* 3 (1): 1–3. <https://doi.org/10.1038/ismej.2008.102>.
- Weller, D. M., J. M. Raaijmakers, B. B. M. Gardener, L. S. Thomashow. 2002. „Microbial Populations Responsible for Specific Soil Suppressiveness to Plant Pathogens". *Annual Review of Phytopathology* 40: 309–+. <https://doi.org/10.1146/annurev.phyto.40.030402.110010>.
- Welsh, O., L. Vera-Cabrera, E. Welsh, M. C. Salinas. 2012. „Actinomycetoma and Advances in Its Treatment". *Clinics in Dermatology* 30 (4): 372–81. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.06.027>.
- Zeltins, A., H. Schrempf. 1995. „Visualization of α -Chitin with a Specific Chitin-Binding Protein (CHB1) from *Streptomyces olivaceoviridis*". *Analytical Biochemistry* 231 (2): 287–94. <https://doi.org/10.1006/abio.1995.0053>.
- Zou, P. J., H. Schrempf. 2000. „The Heme-Independent Manganese-Peroxidase Activity Depends on the Presence of the C-Terminal Domain within the *Streptomyces Reticuli* Catalase-Peroxidase CpeB". *European Journal of Biochemistry* 267 (10): 2840–49. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01259.x>.
- Žlábková, Z. 2018. „Charakterizace antibiotických aktivit nepatogenních streptomycet izolovaných z lidských tkání". Bakalářská práce.

Webové zdroje:

- Potato scabs/RHS Gardening. *RHS - Inspiring everyone to grow / RHS Gardening* [online]. Copyright © The Royal Horticultural Society 2018 [cit. 25.04.2018]. Dostupné z: <https://www.rhs.org.uk/advice/profile?PID=230>
- WHO | *World Health Organization* [online]. Copyright © [cit. 25.04.2018]. Dostupné z: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1

Další zdroje:

- Chroňáková, A. 2018. osobní sdělení
Herbrík, A. 2018. osobní sdělení