

METABOLITY ENDOFYTICKÝCH MIKROORGANIZMOV AKO BIOLOGICKY ÚČINNÉ LÁTKY

MARTINA VALACHOVÁ^{a,d}, MARTA MÚČKOVÁ^b a MÁRIA ŠTURDÍKOVÁ^c

^a Katedra biotechnológií, Fakulta prírodných vied, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave, Nám. J. Herdu 2, 917 01 Trnava, ^b VULM, Horná 36, 900 01 Modra, ^c Ústav biotechnológie a potravinárstva, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Slovenská technická univerzita, Radlinského 9, 812 37 Bratislava, ^d Výskumný ústav potravinársky, Priemyselná 4, 824 75 Bratislava
martinava@orangelmail.sk

Došlo 19.5.06, prepracované 7.12.06, prijaté 17.1.07.

Kľúčové slová: endofytické mikroorganizmy, metabolity, *Taxus* sp., rakovina, antimikrobiálna aktivita

Obsah

1. Úvod
2. Charakteristika endofytických mikroorganizmov
3. Aktivita a perspektívy izolovaných metabolitov endofytických mikroorganizmov
 - 3.1. Metabolity endofytov s protinádorovou aktivitou
 - 3.2. Endofytické huby produkujúce metabolity s antimikrobiálnou aktivitou
 - 3.3. Endofytické baktérie produkujúce metabolity s antimikrobiálnou aktivitou
 - 3.3.1. Endofytické streptomycéty produkujúce metabolity s antimikrobiálnou aktivitou
 - 3.4. Metabolity s antivírusovou aktivitou
 - 3.5. Metabolity s imunomodulačným a antioxidačným účinkom
 - 3.6. Metabolity s inou biologickou aktivitou
4. Záver

1. Úvod

Prírodné produkty ako materiál pre liečenie chorôb sa využívali už od dávnych čias. Mnohé farmaceuticky významné látky boli izolované z rastlín, živočíchov, húb, morských organizmov a mikroorganizmov. V dôsledku širokého spektra nežiadúcich účinkov liečiv, ďalej nešpecifického mechanizmu účinku a v neposlednom rade aj rezistencie, či už nádorového tkaniva na cytostatikum alebo baktérií na antibiotikum, je neustála potreba vývoja nových,

biologicky účinných látok. Napriek tomu, že chemickou cestou je možné syntetizovať mnoho bioaktívnych látok, výskum zameraný na hľadanie nových, účinných zlúčenín sa orientuje stále viac na prírodné zdroje, ako sú rastliny a mikroorganizmy, ktoré sú bohatým zdrojom substancií rôznych chemických štruktúr a biologických aktivít. Príkladom takýchto biologicky aktívnych látok sú sekundárne metabolity, ktoré sú produkované mikroorganizmami, prípadne vyššími rastlinami. Pre vývoj a život producentov nie sú, na rozdiel od primárnych metabolitov, nevyhnutné. Mnohé sekundárne metabolity boli izolované ako dôležité biologicky účinné látky, ktoré našli svoje uplatnenie pri liečení rôznych chorôb, ako napr. bakteriálne a mykologické infekcie, kardiovaskulárne, nádorové ochorenia¹.

Nový a zaujímavý zdroj takýchto látok predstavujú endofytické mikroorganizmy, ktoré žijú v pletivách zdravých rastlín. Z približne 300 000 druhov vyšších rastlín, ktoré rastú na Zemi, každá jedna rastlina, z miliardy existujúcich, je hostiteľom jedného alebo viacerých endofytických mikroorganizmov². Táto skupina mikroorganizmov je pomerne ešte málo preskúmaná a predstavuje potenciálny zdroj nových prírodných látok s využitím v medicíne, priemysle a poľnohospodárstve.

2. Charakteristika endofytických mikroorganizmov

Endofyty sú mikroorganizmy asociované s vyššími rastlinami. Vyskytujú sa vo všetkých rastlinách – stromoch, bylinách, kvitnúcich rastlinách. Tieto mikroorganizmy zahŕňajú baktérie, najmä aktinomycéty a huby, ktoré žijú pod epidermálnou bunkovou vrstvou v pletivách zdravých rastlín^{2,3}.

V minulosti sa predpokladalo, že vnútro zdravých listov rastlín je sterilné, avšak mnohé súčasné výskumy potvrdili, že listy rastlín sa prejavujú ako virtuálne mikrobiálne ekosystémy v rovnakej miere ako napr. rastlinné koreňové systémy⁴. Jednoduchá izolácia mikroorganizmov z rastlinných pletív a ich následná kultivácia na živných pôdach odhaľuje obrovskú rozmanitosť druhov mikroorganizmov žijúcich na povrchu alebo vo vnútri pletív mnohých druhov zdravých rastlín⁵.

Endofytické mikroorganizmy môžu infikovať všetky rastliny. Infekcia rastliny endofytom nastáva na vonkajších pletivách prostredníctvom spór. Endofyty sú prenášané z generácie na generáciu prostredníctvom pletív semien hostiteľskej rastliny alebo časťami rastliny pri jej vegetatívnom rozmnožovaní⁵.

Mnohé endofytické huby patria medzi rody *Ascomycetes* a *Fungi imperfecti*. Adaptácia endofytov k hostiteľskej rastline nastáva na viacerých úrovniach.

Existuje určitá špecifickosť pre typ pletiva hostiteľskej rastliny a taktiež špecifickosť pre príslušný druh hostiteľskej rastliny v zmiešanom rastlinnom spoločenstve. Popri mnohých endofytoch, ktoré sú izolované z danej hostiteľskej rastliny, iba málo z nich je typicky dominantných⁴. Veľmi zriedkavá u endofytov je striktná špecifita na hostiteľskú rastlinu. Napríklad *Rhabdocline parkeri* je charakteristickým endofytom iba pre jeden druh borovice a nevyskytuje sa v iných druhoch⁶.

Asymptomatický rast endofytických húb v hostiteľovi naznačuje, že endofyty nie sú nebezpečnými parazitmi pre hosťujúcu rastlinu⁷. Ich vzťah k rastlinám môže byť premenlivý, od symbiôzy po parazitizmus⁸. Nepovažujú sa za saprofyty, aj keď sú asociované so žijúcimi pletivami, pretože môžu pozitívne pôsobiť na hostiteľskú rastlinu produkciou značného množstva metabolitov, vrátane hormónov, ako sú auxíny a cytokiníny, ktoré majú vplyv na rast rastlín. Môže ísť o antibakteriálne, antifungálne látky a toxíny, ktoré chránia rastlinu pred škodcami a patogénmi^{4,9}. Rastliny poskytujú endofytom živiny potrebné pre ich život a rast, naviac posledné výskumy ukázali, že endofytické huby iniciujú u hostiteľskej rastliny biologickú degradáciu odumretých častí rastlín, prípadne celej rastliny, čím prispievajú ku kolobehu živín v prírode⁸.

Z biotechnologického hľadiska sú endofyty zaujímavé pre ich schopnosť slúžiť ako genetické vektory, prostriedky biologickej kontroly a ako zdroje sekundárnych metabolitov s biologickou aktivitou¹⁰. Ak mikroorganizmy z rastlín majú potenciál prostredníctvom koevolúcie alebo genetického transferu s ich hostiteľom produkovať fytohormóny, môžu byť tiež schopné tvoriť ďalšie produkty doposiaľ známe ako látky, ktoré syntetizuje hostiteľská rastlina. To poukazuje na reálnu možnosť riešiť produkciu niektorých biologicky aktívnych sekundárnych metabolitov rastlín biotechnologickými metódami¹¹.

3. Aktivita a perspektívy izolovaných metabolitov endofytických mikroorganizmov

Literárny prieskum endofytických mikroorganizmov potvrdzuje existenciu štruktúrne pestrých produktov týchto mikroorganizmov s rôznou biologickou aktivitou využiteľných v terapii nádorových (tabuľka I), infekčných (tabuľka II) a iných ochorení.

3.1. Metabolity endofytov s protinádorovou aktivitou

Endofytickým mikroorganizmom, ako potenciálnemu zdroju prírodných látok, sa začala venovať intenzívnejšia pozornosť po tom, ako bola u niektorých húb izolovaných z pacifického tisu zistená schopnosť produkovať taxol.

Pôvodne sa predpokladalo, že primárnym zdrojom taxánov je ihličie a vodivé pletivo floém v podkôre stromov *Taxus* sp. Neskôr bola zistená produkcia taxánov aj u iných rastlín ako napr. cyprus *Taxodium distichum*, lie-

ska *Corylus avellana*⁸. Prvým dôkazom, že aj iné organizmy ako rastlinné bunky dokážu produkovať taxány, bolo objavenie mikroorganizmu *Taxomyces andreanae* z triedy *Hyphomycetes*. Endofytická huba bola izolovaná z *Taxus brevifolia* a je schopná produkovať taxoidné metabolity kultiváciou v semisyntetickom kvapalnom médiu, výtťažky boli však veľmi nízke, 50 ng l⁻¹ (cit.¹¹). Produkcia taxolu bola zaznamenaná okrem endofytu *Taxomyces andreanae* aj u *Periconia* sp., endofytu *Torreya grandifolia*¹² a *Seimatoantlerium nepalense*, endofytu z Himalájskeho tisu *Taxus wallichiana*¹³. Baktérie rodu *Erwinia*, izolované z *Taxus canadensis*, taktiež produkujú taxol a príbuzné taxány kultiváciou na jednoduchom semisyntetickom alebo syntetickom médiu¹⁴. Naviac, v nedávnych výskumoch zameraných na hľadanie endofytov produkujúcich taxol bol izolovaný mikroorganizmus *Tubercularia* sp., endofyt čínskeho tisu *Taxus mairei*¹⁵ a ďalšie dva endofyty produkujúce taxol *Sporormia minima* a *Trichothecium* sp., oba izolované z *Taxus wallichiana*¹⁶. Producentom taxolu je aj *Pestalotiopsis guepinii*, endofytická huba izolovaná z borovice *Wollemia nobilis*. Pozoruhodné je, že borovica nie je producentom taxolu. Mikroorganizmus získal schopnosť produkovať taxol pravdepodobne prostredníctvom prenášania spór, ktoré majú tendenciu interagovať s hydrofóbnymi povrchmi, napr. s perím vtákov¹⁷.

Huby obyčajne častejšie produkujú taxol ako vyššie rastliny a rozšírenie týchto húb produkujúcich taxol nie je obmedzené iba na tis, ale aj na iné druhy rastlín. Z toho možno usúdiť, že ak existuje laterálny transfer génov a taxol má svoj mikrobiálny pôvod, mohol nastať prenos génov zodpovedných za produkciu taxolu práve z mikroorganizmov na vyššie rastliny³.

Taxol, začlenený medzi taxány, po chemickej stránke diterpenoid, je účinný proti ľudským nádorovým bunkovým líniam prsníka a vaječníkov a používa sa v klinickej chemoterapii. Mechanizmus účinku taxolu spočíva v antimitotickom pôsobení t.j. napomáha ireverzibilnému zhlukovaniu tubulínu, čo je súčasť mikrotubulov¹⁸.

Okrem cytotoxického účinku bola preukázaná u taxolu aj antifungálna aktivita. Taxol je účinný proti oomycétam, mikroorganizmom spôsobujúcim choroby rastlín. K tejto skupine húb patria rastlinné patogény ako *Phytophthora*, *Pythium* a *Aphanomyces*. Každá z týchto patogénnych húb je mimoriadne citlivá na taxol. Mechanizmus antifungálneho účinku taxolu na rastlinné patogény je identický ako cytotoxický účinok na ľudské nádorové bunky. Zdá sa, že taxol chráni rastliny *Taxus* sp. pred patogénmi, predovšetkým pred oomycétami. V skutočnosti je nemožné nájsť tis, ktorý by bol infikovaný týmito patogénmi¹⁹.

V súčasnosti najvýznamnejším producentom taxánov je kmeň *Pestalotiopsis microspora* izolovaný z *Taxus wallichiana*. Produkcia taxánov je 1000× väčšia ako u endofytu *Taxomyces andreanae*. *Pestalotiopsis microspora* patrí do pododdelenia *Ascomycotina*, do čeľade *Amphisphaeriaceae*²⁰. Predstavitelia rodu *Pestalotiopsis* sp. patria medzi najčastejšie izolované endofytické huby tropických rastlín. Jednou zo zaujímavých vlastností *Pestalotiopsis microspora* a iných druhov tohto rodu je ich

Tabuľka I

Cytotoxické metabolity endofytických mikroorganizmov

Metabolit	Produkčný mikroorganizmus	Hostiteľský organizmus
Taxol	<i>Taxomyces andreanae</i> <i>Periconia</i> sp. <i>Seimatoantlerium nepalense</i> <i>Tubercularia</i> sp. <i>Sporormia minima</i> <i>Trichothecium</i> sp. <i>Pestalotiopsis microspora</i> <i>Pestalotiopsis guepinii</i>	<i>Taxus brevifolia</i> <i>Torreya grandifolia</i> <i>Taxus wallichiana</i> <i>Taxus mairei</i> <i>Taxus wallichiana</i> <i>Taxus wallichiana</i> <i>Taxus wallichiana</i> <i>Wollemia nobilis</i>
Kyselina torreyánová	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	<i>Torreya taxifolia</i>
Pestalotiopsín A a B	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	<i>Taxus brevifolia</i>
Sfingofungín E a F	<i>Paecilomyces</i> sp.	<i>Taxus mairei</i> , <i>Torreya grandis</i>
Kurasoin A a B	<i>Paecilomyces</i> sp.	<i>Taxus mairei</i> , <i>Torreya grandis</i>
Ergosterol peroxid	<i>Paecilomyces</i> sp.	<i>Taxus mairei</i> , <i>Torreya grandis</i>
Saintopin	<i>Paecilomyces</i> sp.	<i>Taxus mairei</i> , <i>Torreya grandis</i>
UCE1022	<i>Paecilomyces</i> sp.	<i>Taxus mairei</i> , <i>Torreya grandis</i>
(+)-Epiepoxydon	<i>Apiospora montagnei</i>	<i>Polysiphonia violacea</i>
Patulín a cytochalazín E	<i>Aspergillus clavatus</i>	<i>Torreya grandis</i>
Brefeldín A	<i>Aspergillus clavatus</i>	<i>Torreya grandis</i>
Kyselina oregánová	<i>Nebol identifikovaný</i>	<i>Berberis oregana</i>
Cytoskyrín A	<i>Cytospora</i> sp. CR200	<i>Conocarpus erecta</i>
Hormonemát	<i>Hormonema dematioides</i>	<i>Wollemia</i> sp.
Rubrofuzarín B	<i>Aspergillus niger</i> IFB-E003	<i>Cynodon dactylon</i>
Aspernigerín	<i>Aspergillus niger</i> IFB-E003	<i>Cynodon dactylon</i>
Sekvojamonascín A-D	<i>Aspergillus parasiticus</i>	<i>Sequoia sempervirens</i>
22-oxa-[12]-cytochalazíny	<i>Rhinocladiella</i> sp.	<i>Tripterium wilfordii</i>

široká genetická a biologická rozmanitosť. Napríklad, z jedného malého konára cyprusu bolo získaných 21 druhov *P. microspora*, z ktorých iba dva boli identické podľa kultivačných a biologických charakteristik²¹. Obrovská variabilita, ktorá existuje v rode *Pestalotiopsis* je dôsledkom mutácií, križenia alebo výmeny genetického materiálu s hostiteľskou rastlinou³.

P. microspora predstavuje bohatý zdroj látok s biologickou aktivitou. Okrem produkcie taxolu bola zaznamenaná u tejto endofytickej huby aj produkcia iných cytotoxických látok. Príkladom je cytotoxický chinónový dimér – kyselina torreyánová izolovaná z *P. microspora*, endofytu *Torreya taxifolia*²². *Pestalotiopsis microspora* izolovaná z *Taxus brevifolia* je producentom karyofylénových seskviterpénov pestalotiopsínu A a B. U týchto látok bol okrem cytotoxickej aktivity zaznamenaný aj imunosupresívny účinok²³. Výskyt určitého druhu a množstva látky produkovanej hubou *P. microspora* je závislé od kultivácie mikroorganizmu a taktiež od rastlinného zdroja, z ktorého bol endofyt izolovaný³. Kôra, floém a xylém ihličnanu *Taxodium distichum* sú ďalším miestom, kde sa *Pestalotiopsis microspora* nachádza. Izoláty

z jednotlivých pletív rastlín sa navzájom líšia mikroskopickými charakteristikami na bežných médiách, priebehom kultivácie a vzniknutými produktmi²¹.

Taxus mairei a *Torreya grandis* sú hostiteľmi endofytickej huby *Paecilomyces* sp. Rod *Paecilomyces* zahŕňa viacero druhov, ktoré sú schopné produkovať veľké množstvo sekundárnych metabolitov s rozličnými chemickými štruktúrami a biologickými aktivitami²⁴. Medzi známe metabolity produkované uvedeným endofytom patria sfingofungíny E a F inhibujúce serínpalmitoyltransferázy²⁵; kurasoin A a B inhibitory farnesyltransferázy²⁶; ergosterol peroxid s cytotoxickou aktivitou²⁷; protinádorové antibiotiká saintopin a UCE1022. Metabolit UCE1022 je inhibítorom topoizomerázy I a je cytotoxický na ľudské nádorové bunky krčka maternice HeLa *in vitro*²⁸. Saintopin je inhibítorom topoizomerázy II. Cytotoxický účinok bol preukázaný na ľudských nádorových bunkách HeLa *in vitro* a myších leukemických bunkách P388 *in vivo*. Okrem protinádorového účinku vykazuje saintopin aj slabú antimikrobiálnu aktivitu proti grampozitívnym baktériám²⁹. Inými cytotoxickými látkami sú paecilochinóny A, B, C, D, E a F izolované z kmeňa *Paecilomyces carneus*. Tieto

Tabuľka II
Antimikrobiálne metabolity endofytických mikroorganizmov

Metabolit	Produkčný mikroorganizmus	Hostiteľská rastlina
Kryptokandín	<i>Cryptosporiopsis quercina</i>	<i>Tripterygeum wilfordii</i>
Kryptocín	<i>Cryptosporiopsis quercina</i>	<i>Tripterygeum wilfordii</i>
Petalosid	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	<i>Torreya taxifolia</i>
Pestalopyrón Hydroxypestalopyrón	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	<i>Torreya taxifolia</i>
	<i>Pestalotiopsis microspora</i>	<i>Torreya taxifolia</i>
Enfumafungín	<i>Hormonema</i> sp.	<i>Juniperus communis</i>
Pentaketid CR377	<i>Fusarium</i> sp.	<i>Selaginella pallescens</i>
Leucinostatín A	<i>Acremonium</i> sp.	<i>Taxus baccata</i>
Leucinostatín A, D, H, K	<i>Paecilomyces</i> sp.	<i>Taxus mairei</i> , <i>Torreya grandis</i>
Beauvericín	<i>Paecilomyces</i> sp.	<i>Taxus mairei</i> , <i>Torreya grandis</i>
Beauvericín A	<i>Paecilomyces</i> sp.	<i>Taxus mairei</i> , <i>Torreya grandis</i>
Dihydroizokumarínové deriváty	<i>Geotrichum</i> sp.	<i>Crassocephalum crepidioides</i>
Kyselina koletotriová	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	<i>Artemisia mongolica</i>
Dicerandról A, B a C	<i>Phomopsis longicolla</i>	<i>Dicerandra frutescens</i>
Altersolanol A	<i>Phoma</i> sp.	<i>Taxus wallachiana</i>
Kyselina 2-hydroxy-6-metylbenzoová	<i>Phoma</i> sp.	<i>Taxus wallachiana</i>
Fomopsichalazín	<i>Phomopsis</i> sp.	<i>Salix gracilostyla</i> var. <i>melanostachys</i>
Kyselina cytónová A a B	<i>Cytospora</i> sp.	<i>Quercus</i> sp.
Munumbicín A, B, C, D	<i>Streptomyces</i> sp. NRRL 3052	<i>Kennedia nigriscans</i>
Kakadumycín	<i>Streptomyces</i> sp. NRRL 30566	<i>Grevillea pteridifolia</i>
Alnumycín	<i>Streptomyces</i> sp.	<i>Alnus glutinosa</i>
Ekomycín	<i>Pseudomonas viridiflava</i>	rôzne druhy tráv
Pseudomycín	<i>Pseudomonas</i> sp.	rôzne druhy rastlín
Oocydín	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Rhynchospora pedicellata</i>

antrachinóny sú inhibítormi bunkového receptora s tyrozínkinázovou aktivitou ERF (epidermový rastový faktor), ktorý stimuluje proliferáciu a transformáciu epidermových a viacerých iných druhov buniek³⁰.

Apiospora montagnei, endofyt morskej riasy *Polysiphonia violacea* produkuje spolu s ďalšími sekundárnymi metabolitmi aj cytotoxický (+)-epiepoxydon účinný proti viacerým ľudským nádorovým bunkovým líniam ako HM02 (ľudský karcinóm žalúdka), HepG2 (ľudský hepatokarcinóm) a MCF7 (ľudský adenokarcinóm prsníka)³¹.

Aspergillus clavatus je endofytom *Torreya grandis*. Produkuje mykotoxíny patulín a cytochalazín E. *Aspergillus clavatus* H-037 a *Paecilomyces* sp. H-036 kultiváciou v kvapalnom médiu produkujú 16členné makrolidové antibiotikum brefeldín A, ktoré má antifungálnu, antivirálnu a cytotoxickú aktivitu²⁴. Brefeldín A pôsobí na rôzne typy ľudských nádorových buniek. Okrem uvedených endofytov je brefeldín A produkovaný aj ďalšími hubami ako *Alternaria*, *Ascochyta*, *Penicillium*, *Curvularia*, *Cercospora* a *Phyllosticta*³².

Protinádorovou látkou izolovanou z extraktu endofy-

tickej huby z rastliny *Berberis oregana* je kyselina oregánová. Jej cytotoxický účinok spočíva v inhibícii FPT-ázy (farnesyl-proteín transferázy). Huba bola izolovaná z povrchovo sterilizovaných listov *Berberis oregana* v Kalifornii. Mikroorganizmus nebol identifikovaný, pretože v laboratórnych podmienkach nesporuluje³³.

Cytoskyrín A je bisantrachinón produkovaný endofytickou hubou *Cytospora* sp. CR200, ktorá bola izolovaná z konára stromu *Conocarpus erecta*. Metabolit sa vyznačuje cytotoxickým účinkom, ktorý spočíva v inhibícii syntézy DNA³⁴ a aktivitou proti patogénom ako *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* a *Bacillus subtilis*³⁵.

Hormonema dematioides je endofytická huba izolovaná z ihličia borovice. Mikroorganizmus produkuje cytotoxickú látku hormonemát účinný proti rôznym ľudským nádorovým bunkám hrubého čreva COLO-320, DLD-1, HT-29 a proti ľudským nádorovým bunkovým líniam HL-60 (ľudské leukemické bunky), HepG2, MCF-7 a HeLa S3. Tento cytotoxický metabolit indukuje tiež apoptózu (bunkovú smrť) u ľudských nádorových kolorektálnych buniek COLO-320 (cit.³⁶).

Cytotoxickou aktivitou sa vyznačuje aj nafto-gamma-pyrón rubrofuzarín B produkovaný kmeňom *Aspergillus niger* IFB-E003, ktorý bol izolovaný z rastliny *Cynodon dactylon*. Rubrofuzarín B preukázal cytotoxický účinok na ľudskú nádorovú bunkovú líniu hrubého čreva SW1116. Navyše, u metabolitu bol zaznamenaný aj antimikrobiálny účinok na niektoré ľudské patogény³⁷. Uvedený kmeň je tiež producentom alkaloidu aspernigerínu, ktorý sa vyznačuje cytotoxickým účinkom na ľudské nádorové bunkové línie HeLa a SW1116 (cit.³⁸).

Produkcia cytotoxických látok bola zaznamenaná aj u endofytu *Aspergillus parasiticus* izolovaného z kôry stromu *Sequoia sempervirens*. Mikroorganizmus produkuje nové protinádorové metabolity sekvojamonascíny A-D (cit.³⁹).

Endofytické huby sú producentmi aj alkaloidov. Rody *Xylaria*, *Phoma*, *Hypoxylon* a *Chalara* produkujú relatívne veľkú skupinu látok známych ako cytochalazíny, ktorých je v súčasnosti známych viac ako 20. Mnohé z týchto látok majú protinádorovú a antibiotickú aktivitu, ale v dôsledku ich bunkovej toxicity sa nepoužívajú ako liečivá. V nedávnej dobe boli objavené tri nové cytochalazíny, produkované *Rhinochlaetia* sp., endofytom *Tripterium wilfordii*. Tieto látky s protinádorovou aktivitou boli označené ako 22-oxa-[12]-cytochalazíny⁴⁰. Prehľad metabolitov vyznačujúcich sa protinádorovým účinkom je sumari-zovaný v tabuľke I.

3.2. Endofytické huby produkujúce metabolity s antimikrobiálnou aktivitou

Biologický význam endofytických mikroorganizmov spočíva aj v produkcii antimykotických látok, ktoré chránia rastlinu pred jej patogénmi. *Cryptosporiopsis quercina* je imperfektným štádiom *Pezizula cinnamomea*, endofytu asociovaného s liečivou rastlinou *Tripterium wilfordii*. *Cryptosporiopsis quercina* preukazuje výraznú antifungálnu aktivitu proti mnohým patogénnym hubám ako sú *Candida albicans* a *Trichophyton* sp.. Endofyt *C. quercina* produkuje antifungálny peptid kryptokandín, príbuzný známym antimykotikám ako sú echinokandíny a pneumokandíny. Kryptokandín je účinný taktiež proti mnohým fungálnym rastlinným patogénom a proti mnohým hubám spôsobujúcim ochorenia ľudí⁴¹. *Cryptosporiopsis quercina* produkuje aj kyselinu tetrámovú – kryptocín účinný proti *Pyricularia oryzae* a ďalším fungálnym patogénom rastlín⁴².

Inými antifungálnymi látkami izolovanými z endofytov je aromatický β -glukozid – pestalosid a dva pyróny – pestalopyrón a hydroxypestalopyrón. Producentom uvedených metabolitov je endofytická huba *Pestalotia microspora* izolovaná z *Torreya taxifolia*⁴³.

Endofyt rodu *Hormonema* sp. izolovaný z listov *Juniperus communis* produkuje antifungálny metabolit enfumafungín. Tento triterpénový glykozid preukázal *in vitro* výrazný účinok proti patogénom ako *Candida* sp. a *Aspergillus* sp.⁴⁴. Metabolit pentaketid CR377 izolovaný

z *Fusarium* sp., endofytickej huby asociovanej s rastlinou *Selaginella pallescens* sa vyznačuje účinkom proti kvasinke *Candida albicans*, ktorá spôsobuje ochorenie kandidózu⁴⁵. Mikromycéta rodu *Paecilomyces* sp., endofyt *Taxus mairei* a *Torreya grandis* je producentom peptidových antibiotík leucinostatínov A, D, H a K, ktoré sú účinné proti grampozitívnym baktériám a hubám⁴⁶ a tiež cyklodepsipeptidov beauvericínu a beauvericínu A, ktoré sa vyznačujú antimykobakteriálnou aktivitou a účinkom proti pôvodcovi malárie *Plasmodium* sp.⁴⁷. Producentom leucinostatínov je tiež endofytická huba *Acremonium* sp. izolovaná z európskeho tisu *Taxus baccata*. Leucinostatín A je účinný hlavne proti oomycétam, ktoré sú patogénmi rastlín⁴⁸.

Antimikrobiálna aktivita bola zistená u troch nových dihydroizokumarínových derivátov izolovaných z *Geotrichum* sp., endofytickej huby *Crassocephalum crepidioides*. Tieto látky sú účinné proti *Candida albicans*, *Plasmodium falciparum* pôvodcovi malárie a proti *Mycobacterium tuberculosis*⁴⁹.

Muscodor albus je endofytická huba izolovaná z malých konárov škoricovníka *Cinnamomum zeylanicum*. Uvedený endofyt produkuje zmes prchavých látok, ktoré efektívne pôsobia proti iným hubám a baktériám. Väčšina z týchto látok bola identifikovaná plynovou chromatografiou / hmotnostnou spektrometriou a napokon bola testovaná ich biologická aktivita. U každej z piatich skupín prchavých látok produkovaných *M. albus* (alkoholy, estery, ketóny, kyseliny a lipidy) bola stanovená inhibičná aktivita proti rastu testovaných húb a baktérii, ale u žiadnej nebol zaznamenaný letálny účinok. Avšak spolupôsobením týchto látok došlo k usmrteniu širokého spektra rastlinných a ľudských patogénnych húb a baktérii. Najviac efektívnu skupinu z týchto látok predstavujú estery, z ktorých izoamyl acetát je najúčinnnejší⁵⁰.

Antimikrobiálna aktivita bola zaznamenaná aj u kyseliny koletotriovej, ktorá je produkovaná endofytickou hubou *Colletotrichum gloeosporioides* asociovanou s rastlinou *Artemisia mongolica*. Táto látka je účinná proti baktériám *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea* a patogénnej hube *Helminthosporium sativum*⁵¹.

Dicerandróly A, B a C izolované z huby *Phomopsis longicolla*, ktorá je endofytom *Dicerandra frutescens*, sú antibakteriálne metabolity účinné proti *Staphylococcus aureus* a *Bacillus subtilis*⁵².

Phoma sp. je endofytická huba asociovaná s Nepálskym tisom *Taxus wallachiana*. Produkuje dve antibiotiká altersolanol A a kyselinu 2-hydroxy-6-metylbenzoovú. Altersolanol A má širšie spektrum účinnosti, pôsobí proti grampozitívnym i gramnegatívnym baktériám ako sú *Pseudomonas aeruginosa* a *Bacillus* sp.⁹.

Antibakteriálnu aktivitu preukazuje aj fomopsichalazín, metabolit endofytu *Phomopsis* sp., ktorý bol izolovaný z konára *Salix gracilostyla* var. *melanostachys*. Uvedený metabolit je účinný proti *Bacillus subtilis*, *Salmonella gallinarum* a *Staphylococcus aureus*. Fomopsichalazín sa vyznačuje strednou aktivitou proti kvasinke *Candida tropicalis*⁵³.

3.3. Endofytické baktérie produkujúce metabolity s antimikrobiálnou aktivitou

Nielen endofytické huby sa vyznačujú produkciou antimikrobiálnych látok, ale taktiež u endofytických baktérií sa zaznamenala produkcia antimikrobiálnych metabolitov. Príkladom sú ekomycíny produkované mikroorganizmami *Pseudomonas viridiflava* zo skupiny fluoreskujúcich baktérií asociovaných s rastlinami. Osídľujú listy mnohých druhov tráv a žijú na povrchu alebo vo vnútri pletív. Ekomycíny predstavujú skupinu nových lipopeptidov, ktoré obsahujú vo svojich štruktúrach okrem obvyklých aminokyselín ako alanín, serín, treonín a glycín i nezvyčajné aminokyseliny ako homoserín a kyselinu β -hydroxyasparágovú. Ekomycíny sú účinné proti patogénom *Cryptococcus neoformans* a *Candida albicans*⁵⁴.

Pseudomycíny, metabolity produkované pseudomádami asociovanými s rastlinami, predstavujú skupinu antifungálnych peptidov. Vyznačujú sa účinkom proti rastlinným patogénom *Ceratocystis ulmi*, *Mycosphaerella fijiensis* a ľudským patogénom ako *Candida albicans* a *Cryptococcus neoformans*. Tieto metabolity sú cyklické depsipeptidy vznikajúce acyláciou OH skupiny *N*-koncového serínu s koncovou karboxylovou skupinou L-chlorotreonínu. Pseudomycíny obsahujú viaceré netradičné aminokyseliny ako L-chlorotreonín, kyselinu L-hydroxyasparágovú a obe kyseliny D- a L-diamino-*n*-butánové⁵⁵.

Pôvodne ako antimykotická látka bol izolovaný oocydín zo *Serratia marcescens*, endofytu vodnej rastliny *Rhynholacis pedicillata*. Oocydín je chlórovaný makrocyclický laktón účinný proti rastlinným patogénnym oomycétam *Pythium ultimum*, *Phytophthora parasitica*, *Phytophthora cinnamomi* a *Phytophthora citrophora*⁵⁶.

3.3.1. Endofytické streptomycéty produkujúce metabolity s antimikrobiálnou aktivitou

Rod *Streptomyces* sp. je známym producentom sekundárnych metabolitov rozmanitých chemických štruktúr. Podobne ako u húb aj u týchto vláknitých baktérií bola zaznamenaná asociácia s vyššími rastlinami.

Príkladom je kmeň *Streptomyces* sp. NRRL 3052, ktorý je endofytom liečivej rastliny *Kennedia nigriscans* vyskytujúca sa v severnej Austrálii. Kmeň produkuje peptidové antibiotiká munumbicíny A, B, C a D so širokým spektrom účinku proti mnohým ľudským ale aj rastlinným patogénnym hubám a baktériám. Vo všeobecnosti munumbicíny sú účinné proti grampozitívnym baktériám ako *Bacillus anthracis* a *Mycobacterium tuberculosis*. Jednotlivé munumbicíny majú rozličnú biologickú aktivitu na patogénne mikroorganizmy. Munumbicín B je účinný proti *Staphylococcus aureus*, kým munumbicín A nie je aktívny proti tomuto patogénu. Najúčinnnejší je munumbicín D, aktívny proti *Plasmodium falciparum*, parazitu spôsobujúceho maláriu⁵⁷.

Iný endofyt *Streptomyces* sp. NRRL 30566, izolovaný z *Grevillea pteridifolia*, produkuje antibiotiká kakadumycíny príbuzné echinomycínom. Kakadumycín A má po-

dobné spektrum účinnosti ako munumbicín D, predovšetkým proti grampozitívnym baktériám. Mechanizmus účinku antibiotika spočíva v inhibícii RNA syntézy⁵⁸.

Alnumycín je antimikrobiálny metabolit produkovaný endofytickým mikroorganizmom *Streptomyces* sp. izolovaným z rastliny *Alnus glutinosa*. Nové naftochinónové antibiotikum je účinné proti grampozitívnym baktériám *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *Rhodococcus* sp. a *Arthrobacter crystallopoites*. Okrem antibakteriálnej aktivity bol u alnumycínu zaznamenaný aj cytotoxický účinok na ľudské leukemické bunky K562 (cit.⁵⁹). Antimikrobiálne metabolity produkované endofytickými mikroorganizmami sú sumarizované v tabuľke II.

3.4. Metabolity s antivírusovou aktivitou

Iné možné využitie sekundárnych metabolitov endofytických mikroorganizmov vyplýva z ich schopnosti inhibovať vírusy. Takýmito metabolitmi sú kyselina cytónová A a B produkované endofytickou hubou *Cytospora* sp., ktorá bola izolovaná z rastliny *Quercus* sp. Látka po chemickej stránke možno označiť ako *p*-tridepsidy a vyznačujú sa inhibičným účinkom na ľudský cytomegalovírus (hCMV, cit.⁶⁰).

3.5. Metabolity s imunomodulačným a antioxidačným účinkom

Sekundárne metabolity endofytických mikroorganizmov sa okrem protinádorovej a antibiotickej aktivity vyznačujú aj schopnosťou ovplyvňovať reakcie imunitného systému. Imunosupresívne látky sa využívajú pri transplantáciách orgánov, kde je potrebné znížiť imunitu pacienta a tiež pri liečbe autoimúnnych ochorení, ako je napríklad reumatická artritída, pri ktorých funguje obranná schopnosť abnormálne. Takýmto účinkom sa vyznačujú etylacetátové extrakty z endofytických húb *Pestalotiopsis leucothes*, *Mucor* sp., *Verticillium* sp. a *Pestalotiopsis disseminata* izolované z čínskej liečivej rastliny *Tripterium wilfordii*. Uvedené extrakty preukázali výraznú antiproliferačnú aktivitu na ľudské periférne krvné mononukleárne bunky PBMC (cit.⁶¹). Výrazný imunosupresívny účinok z uvedených producentov preukázal endofyt *Pestalotiopsis leucothes*, konkrétne jeho metabolit označený ako BS, ktorý inhibuje produkciu cytokínov ako interleukín (IL)-1 β , IL-2, interferón (IFN)-gamma a tumor nekrotizujúci faktor (TNF)-alfa. Uvedená látka sa vyznačuje miernou inhibíciou imunoglobulínu (Ig) G a M (cit.⁶²). Schopnosť potláčať imunitnú reakciu organizmu majú tiež metabolity subglutínol A a B, produkované endofytickou hubou *Fusarium subglutinans*, ktorá bola izolovaná z rovnakého druhu čínskej liečivej rastliny *Tripterium wilfordii*. V dôsledku toho, že subglutínoly nie sú toxické, môžu nájsť uplatnenie v medicínskej praxi⁶³.

V prevencii rôznych ochorení zohrávajú významnú úlohu látky, ktoré aktivujú mechanizmy imunitného systému alebo sa podieľajú na eliminovaní škodlivých látok

v organizme. Podobný účinok majú antioxidanty, ktoré neutralizujú škodlivé voľné radikály vznikajúce v organizme ako vedľajší produkt premeny látok v bunkách. Antioxidačná aktivita bola stanovená u pestacínu a izopestacínu izolovaných z *Pestalotiopsis microspora*, endofytu rastliny *Terminalia morobensis*⁶⁴.

Aurasperón A, produkovaný endofytickou hubou *Aspergillus niger* IFB-E003 asociovanou s rastlinou *Cynodon dactylon*, vykazuje taktiež antioxidačnú aktivitu. Metabolit sa vyznačuje výrazným inhibičným účinkom na xantinoxidázu, ktorá zabráňuje tvorbe voľných radikálov³⁷.

3.6. Metabolity s inou biologickou aktivitou

L-783, 281 je chinón produkovaný endofytickou hubou *Pseudomassaria* sp., ktorá bola izolovaná z rastliny rastúcej v africkom dažďovom pralese v blízkosti Kinshasa. Táto látka pôsobí podobne ako polypeptidový hormón inzulín, znižuje hladinu glukózy v krvi u diabetických myší. Na rozdiel od inzulínu, metabolit L-783, 281 nie je rozkladaný v zažívacom trakte a z toho dôvodu môže byť podávaný perorálne⁶⁵.

Producentom metabolitu lipohexín je endofytická huba rodu *Paecilomyces* sp., ktorej niektoré zaujímavé bioaktívne sekundárne metabolity boli opísané vyššie. Lipohexín sa vyznačuje inhibičným účinkom na enzým prolylendopeptidázu, ktorý sa podieľa na patológii Alzheimerovej choroby. Funkcia prolylendopeptidázy spočíva v degradácii hormónov nachádzajúcich sa v mozgu a ovplyvňujúcich pamäť a schopnosť učiť sa⁶⁶.

4. Záver

Endofytické mikroorganizmy patria do málo preskúmanej skupiny biosystémov. Najväčší problém v hľadaní nových druhov endofytických mikroorganizmov pre štúdium ich vzťahu k hostiteľskej rastline ako aj pre izoláciu nových látok spočíva v správnom výbere hostiteľskej rastliny spomedzi tisícok druhov rastlín na Zemi. Doteraz uskutočnené štúdie o endofytických mikroorganizmoch naznačujú, že endofyty sú bohatým a zaujímavým zdrojom bioaktívnych a chemicky rôznorodých látok s potenciálom pre využitie v medicíne, poľnohospodárstve a priemysle. Výskum zameraný na hľadanie nových druhov endofytov sa orientuje na rastliny, u ktorých je známa produkcia bioaktívnych látok, nakoľko endofytické mikroorganizmy majú podobné biochemické procesy ako príslušná hostiteľská rastlina a produkujú rovnaké, prípadne biologicky účinnejšie metabolity ako hostiteľ. Táto skutočnosť je overená taxolom, ktorý je produkovaný nielen tisom, ale aj radom endofytických mikroorganizmov izolovaných z tisu a iných rastlín. To poukazuje na možnosť riešiť produkciu bioaktívnych látok rastlín mikroorganizmami, nakoľko kultivácia mikroorganizmov je jednoduchšia v porovnaní s pestovaním vyšších rastlín. Zaujímavý zdroj endofytov predstavujú i endemické rastliny rastúce vo

vlhkých, teplých podnebiach, rastliny dažďových pralesov, ktoré môžu byť zdrojom nových, doposiaľ neznámych biologicky účinných látok.

Je nevyhnutné, aby výskum pokračoval ďalšími štúdiami v oblasti endofytov, ich asociácií k určitým druhom rastlín, nakoľko zistené výsledky môžu pomôcť pri hľadaní, výbere hostiteľskej rastliny a taktiež využití produktov týchto mikroorganizmov tak v medicíne ako aj iných odvetviach.

LITERATÚRA

1. Gragg G. M., Boyd M. R., Khanna R., Kneller R., Mays T. D., Mazan K. D., Newman D. J., Sausville E. A.: *Pure Appl. Chem.* 71, 1619 (1999).
2. Strobel G. A., Daisy B., Castillo U., Harper J.: *J. Nat. Prod.* 67, 257 (2004).
3. Strobel G. A.: *Crit. Rev. Biotechnol.* 22, 315 (2002).
4. Clay K.: *Nat. Toxins* 1, 147 (1992).
5. Carroll G.: *Ecology* 1, 2 (1988).
6. Larran S., Rollan C., Angeles H. B., Alippi H. E., Urrutia M. I.: *Invest. Arg. Prod. Prot. Veg.* 17, 173 (2002).
7. Clay K.: *Annu. Rev. Ecol. Syst.* 21, 275 (1990).
8. Strobel G. A.: *Can. J. Plant Pathol.* 24, 14 (2002).
9. Yang X., Strobel G. A., Stierle A., Hess W. M., Lee J., Clardy J.: *Plant Sci.* 102, 1 (1994).
10. Strobel G. A.: *Pharmacol. News* 3, 7 (1996).
11. Stierle A., Strobel G. A., Stierle D.: *Science* 260, 214 (1993).
12. Li J. Y., Sidhu R. S., Ford E., Hess W. M., Strobel G. A.: *J. Ind. Microbiol.* 20, 259 (1998).
13. Bashyal B., Li J. Y., Strobel G. A., Hess W. M.: *Mycotaxon* 72, 33 (1999).
14. Page M., Landry N.: US Patent 5561055 (1996).
15. Wang J., Li G., Lu H., Zheng Z., Huang Y., Su W.: *FEMS Microbiol. Lett.* 193, 249 (2000).
16. Shrestha K., Strobel G. A., Prakash S., Gewali M.: *Planta Med.* 67, 374 (2001).
17. Li J. Y., Ford E., Sears J., Sidhu R. S., Summereli B.: *Aust. J. Bot.* 45, 1075 (1998).
18. Schiff P. B., Horowitz S. B.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77, 1561 (1980).
19. Young D. H., Michelotti E. J., Sivendell C. S., Krauss N. E.: *Experientia* 48, 882 (1992).
20. Strobel G. A., Yang X., Sears J., Kramer R., Sidhur R. S., Hess W. M.: *Microbiology* 142, 435 (1996).
21. Li J. Y., Strobel G. A., Sidhu R., Hess W. M., Ford E.: *Microbiology* 142, 2223 (1996).
22. Lee J. C., Strobel G. A., Lobkovsky E., Clardy J. C.: *J. Org. Chem.* 61, 3232 (1996).
23. Pulici M., Sugawara F., Koshino H., Uzawa J., Yoshida S., Lobkovsky E., Clardy J.: *J. Org. Chem.* 61, 2122 (1996).
24. Wang J., Huang Y., Fang M., Zhang Y., Zheng Z., Zhao Y., Su W.: *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 34, 51 (2002).
25. Horn W. S., Smith J. L., Bills G. F., Raghoobar S. L.,

- Helms G. L., Kurtz M. B., Marrinan J. A., Frommer B. R., Thornton R. A., Mandala S. M.: *J. Antibiot.* 45, 1692 (1992).
26. Uchida R., Shiomi K., Inokoshi J., Masuma R., Kawakubo T., Tanaka H., Iwai Y., Omura S.: *J. Antibiot.* 49, 932 (1996).
 27. Nam K. S., Jo Y. S., Kim Y. H., Hyun J. W., Kim H. W.: *Life Sci.* 69, 229 (2001).
 28. Fujii N., Yamashita Y., Ando K., Agatsuma T., Saitoh Y., Gomi K., Nishiie Y., Nakano H.: *J. Antibiot.* 47, 949 (1994).
 29. Yamashita Y., Saith Y., Ando K., Takahashi K., Ohno H., Nakano H.: *J. Antibiot.* 43, 1344 (1990).
 30. Petersen F., Fredenhagen A., Mett H., Lydon N. B., Delmendo R., Jenny H. B., Peter H. H.: *J. Antibiot.* 48, 191 (1995).
 31. Klemke CH., Kehraus S., Wright A. D., Konig G. M.: *J. Nat. Prod.* 67, 1058 (2004).
 32. Vurro M., Evidente A., Andolfi A., Zonno M. C., Giordano F., Motta A.: *Plant Sci.* 138, 67 (1998).
 33. Jayasuriya H., Bills G. F., Cascales C., Zink D. L., Goetz M. A., Jenkins R. G., Silverman K. C., Lingham R. B., Singh S. B.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6, 2081 (1996).
 34. Brady S. F., Singh M. P., Janso J. E., Clardy J.: *Org. Lett.* 25, 1047 (2000).
 35. Jadulco R., Brauers G., Edrada R. A., Ebel R., Wray V., Sudarsono S., Proksch P.: *J. Nat. Prod.* 65, 730 (2002).
 36. Filip P., Weber R. W., Sterner O., Anke T.: *Z. Naturforsch.* 58, 547 (2003).
 37. Song Y. C., Li H., Ye Y. H., Shan C. Y., Yang Y. M., Tan R. X.: *FEMS Microbiol. Lett.* 241, 67 (2004).
 38. Shen L., Ye Y. H., Wang X. T., Zhu H. L., Xu C., Song Y. C., Li H., Tan R. X.: *Chemistry* 12, 4393 (2006).
 39. Stierle D. B., Stierle A. A., Bugni T.: *J. Org. Chem.* 12, 4966 (2003).
 40. Wagenaar M., Corwin J., Strobel G. A., Clardy J.: *J. Nat. Prod.* 63, 1692 (2000).
 41. Strobel G. A., Miller R. V., Miller C., Condrón M., Teplow D. B., Hess W. M.: *Microbiology* 145, 1919 (1999).
 42. Li J., Strobel G. A., Harper J., Lobkovsky E., Clardy J.: *Org. Chem.* 2, 767 (2000).
 43. Lee J. C., Yang X., Schwartz M., Strobel G. A., Clardy J.: *J. Chem. Biol.* 2, 721 (1995).
 44. Pelaez F., Cabello A., Platas G., Diez M. T., Gonzalez del Val A., Basilio A., Martan I., Vicente F., Bills G. E., Giacobbe R. A., Schwartz R. E., Onish J. C., Meinz M. S., Abruzzo G. K., Flattery A. M., Kong L., Kurtz M. B.: *Syst. Appl. Microbiol.* 23, 333 (2000).
 45. Brady S. F., Clardy J.: *J. Nat. Prod.* 63, 1447 (2000).
 46. Mori Y., Tsuboi M., Suzuki M., Fukushima K., Arai T.: *J. Antibiot.* 35, 543 (1982).
 47. Nilanonta C., Palittapongarnpim P., Kamchonwongpaisan S., Isaka M., Pittayakhajonwut D., Kittakoop P., Tanticharoen M.: *Planta Med.* 66, 756 (2000).
 48. Strobel G. A., Torczynski R., Bollon A.: *Plant Sci.* 128, 97 (1997).
 49. Kongsaree P., Prabpai S., Sriubolmas N., Vongvein C., Wiyakrutta S.: *J. Nat. Prod.* 5, 709 (2003).
 50. Strobel G. A., Dirksie E., Sears J., Markworth C.: *Microbiology* 147, 2943 (2001).
 51. Zou W. X., Meng J. C., Lu H., Chen G. X., Shi G. X., Zhang T. Y., Tan R. X.: *J. Nat. Prod.* 63, 1529 (2000).
 52. Wagenaar M., Clardy J.: *J. Nat. Prod.* 64, 1006 (2001).
 53. Horn W. S., Simmonds M. S. J., Schwartz R. E., Blaney W. M.: *Tetrahedron* 14, 3969 (1995).
 54. Miller R. V., Miller C. V., Garton-Kinney D., Redgrave B., Sears J., Condrón M., Teplow D., Strobel G. A.: *J. Appl. Microbiol.* 84, 937 (1998).
 55. Ballio A., Bossa F., DiGiorgio P., Ferranti P., Paci M., Pucci P., Scaloni A., Segre A., Strobel G. A.: *FEBS Lett.* 355, 96 (1994).
 56. Strobel G. A., Li J. Y., Sugawara F., Koshino H., Harper J., Hess W. M.: *Microbiology* 145, 3557 (1999).
 57. Castillo U. F., Strobel G. A., Ford E. J., Hess W. M., Porter H., Jensen J. B., Albert H., Robison R., Condrón A. M., Teplow D. B., Stevens D., Yaver D.: *Microbiology* 148, 2675 (2002).
 58. Castillo U., Harper J. K., Strobel G. A., Sears J., Alesi K., Ford E., Lin J., Hunter M., Maranta M., Ge H., Yaver D., Jensen J. B., Porter H., Robison R., Millar D., Hess W. M., Condrón M., Teplow D.: *FEMS Microbiol. Lett.* 224, 183 (2003).
 59. Bieber B., Nuske J., Ritzau M., Grafe U.: *J. Antibiot.* 51, 381 (1998).
 60. Guo B., Dai J., Ng S., Huang Y., Leong C., Ong W., Carte B. K.: *J. Nat. Prod.* 63, 602 (2000).
 61. Siva Sundara Kumar D., Cheung H. Y., Lau C. S., Chen F., Hyde K. D.: *J. Ethnopharmacol.* 94, 295 (2004).
 62. Kumar D. S., Lau C. S., Wan J. M., Yang D., Hyde K. D.: *Life Sci.* 78, 147 (2005).
 63. Lee J. C., Lobkovsky E., Pliam N. B., Strobel G. A., Clardy J.: *J. Org. Chem.* 60, 7076 (1995).
 64. Strobel G. A., Ford E., Worapong J., Harper J. K., Arif A. M., Grant D., Fung P. C. W., Chan K.: *Phytochemistry* 60, 179 (2002).
 65. Zhang B., Salituro G., Szalkowski D., Li Y., Royo I., Vilella D., Diez M. T., Pelaez F., Ruby C., Kendall R. L., Mao X., Griffin P., Calaycay J., Zierath J. R., Heck J. V., Smith R. G., Moller D. E.: *Science* 284, 974 (1999).
 66. Heinse S., Ritzau M., Ihnwlsmann H., Schlegel B., Dornberger K., Fleck W. F., Zerlin M., Christner C., Grafe U., Kullertz G., Fischer G.: *J. Antibiot.* 50, 379 (1997).

M. Valachová^{a,d}, M. Múčková^b, and M. Šturdíková^c (^a *Department of Biotechnology, Faculty of Natural Sciences, University of Saint Cyril and Method, Trnava*, ^b *Drug Research Institute, VULM Co., Modra*, ^c *Institute of Biotechnology and Food Science, Faculty of Chemical and Food Technology, Slovak Technical University, Bratislava*, ^d *Food Research Institute, Bratislava*): **Metabolites of Endophytic Microorganisms as Bioactive Compounds**

Higher plants are hosts of one or more endophytic microorganisms. The relationship that they establish with the plant varies from symbiotic to parasitic. The microorganisms (mostly fungi and bacteria) live in the intercellular space of plant tissue. Some endophytes produce various useful bioactive products, which may be potentially used in medicine, agriculture, and industry. Novel antibiotics, antimycotics, immunosuppressants, and anticancer compounds given in this review are examples of bioactive compounds produced by these microorganisms.

VŠCHT Praha přijme výzkumného pracovníka/pracovnici pro Ústav biochemie a mikrobiologie.

Hlavní náplň práce:

- experimentální práce v imunochemické laboratoři,
- podíl na zajištění chodu biochemických laboratoří dle pokynů vedoucího ústavu,
- konzultace semestrálních a diplomových prací studentů.

Požadavky:

- vysokoškolské vzdělání chemického směru biochemického či analytického zaměření.

Nabízíme:

- zajímavou práci na moderně vybaveném pracovišti,
- příležitost k profesnímu rozvoji,
- pracoviště v blízkosti metra,
- zaměstnanecké výhody (pružnou pracovní dobu, příspěvek na stravování, rekreaci, penzijní připojištění, návštěvu kulturních zařízení).

Nástup: 13. 8. – 17. 9. 2007

Kontakt: ladislav.fukal@vscht.cz, tel. 220 445 137, 220 443 076
