



Promieniowce w przyrodzie i w biotechnologii

Halina Mordarska, Mariola Paściak

Zakład Immunologii Chorób Zakaźnych,
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej im. L. Hirszfelda,
Polska Akademia Nauk, Wrocław

Actinomycetes in nature and biotechnology

Summary

This article summarizes the medical, ecological, industrial and biotechnological importance of actinomycetes. At present, according to a new hierarchic classification system, they are the most representative group of *Actinobacteria* classis nov. These unusual microorganisms with such rich biological activity have had a confusing history and classification for over a hundred years. In this review, following subjects have been raised: important, but less known human, animal and plant pathogens as well as actinomycete-diseases; symbionts as endophytes in nitrogenase activity; agents of biological control; biodeterioration and biodegradation; primary and secondary metabolites including their biological, industrial and biotechnological importance. Additionally, some lipid compounds of cell wall as immunomodifiers have been also mentioned. Actinomycetic activities have always had far-reaching effects, and these are sure to remain in different guises.

Key words:

actinomycetes, animal and plant pathogens, ecological activity, metabolites, biotechnological application.

Adres do korespondencji

Halina Mordarska,
Zakład Immunologii
Chorób Zakaźnych,
Instytut Immunologii
i Terapii Doświadczalnej
im. L. Hirszfelda,
Polska Akademia Nauk,
ul. R. Weigla 12,
53-114 Wrocław.

1. Wstęp

Promieniowce są popularną, szeroko rozpowszechnioną grupą mikroorganizmów, konkurencyjną pod względem wielorakich właściwości z innymi drobnoustrojami. Niektóre z nich stanowią przyczynę ważnych chorób ludzi, zwierząt bądź roślin; inne mają szczególne znaczenie ekonomiczne jako producenci antybioty-

ków, witamin i enzymów o znaczącej roli dla rozwoju biotechnologii, jednakże w przeważającej liczbie uczestniczą w rozkładzie materii organicznej. Uchodząc ogólnie za organizmy wszechobecne, które można spotkać na kuli ziemskiej we wszelkich regionach i okolicznościach, bytują nie tylko w środowisku umiarkowanym, lecz także w warunkach ekstremalnych (1). Znajdowano je w całkowicie zamrożonych obszarach arktycznych, w gorących źródłach oraz w pustynnych piaskach Afryki, Ameryki, Indii, w alkalicznych jeziorach Wenezueli, a także w innych akwenach lub terenach, niezwykle zasolonych, bądź zanieczyszczonych ropą naftową i metalami ciężkimi. Nie wykryto ich jednak w środowiskach krańcowo kwaśnych, nie ma też żadnych oznak, ażeby ich termofilne gatunki mogły bytować w gorących źródłach pochodzenia wulkanicznego. Jednakże w piśmiennictwie pojawiają się opisy coraz to nowych taksonów promieniowców potwierdzając, że wciąż istnieją nieznane dotąd izolaty, czekające na odkrycie.

Bakterie te, znane od ponad stu lat, przez długi czas uważane były za egzotyczną grupę mikroorganizmów, wykazujących podobieństwo zarówno do grzybów jak i do bakterii. Ich prokariotyczną naturę potwierdzono w sposób niepodważalny w badaniach strukturalnych i składu chemicznego komórek, zapoczątkowanych w drugiej połowie XX w. Od tej pory rząd *Actinomycetales*, z tradycyjną i uwiarygodnioną nazwą znalazł się poza sferą mikologii. Pomimo to nie jest łatwo w sposób zwięzły i trafny zdefiniować jego przedstawicieli. Organizmy te określa się zwykle jako polimorficzne bakterie Gram-dodatnie, wydłużone, niekiedy nitkowate, które w pewnych stadiach rozwojowych mają skłonność do wytwarzania rozgałęzień i splotów na podobieństwo mycelium, tj. „grzybni” (2).

Mikrobiolodzy przyznają jednak, że atrybuty przypisywane większości aktynomycetów mogą być niekiedy tak subtelne, bądź całkowicie zredukowane, że wymagają wyobraźni aby je uznać za wiarygodne. Najlepszym tego przykładem jest rodzaj *Mycobacterium*, o którym mało kto pamięta, że należąc do rzędu *Actinomycetales*, reprezentuje szczególną (kwasooporną) grupę promieniowców, w tym najbardziej znane i ponownie groźne społecznie, prątki gruźlicy (*M. tuberculosis*).

Według obecnego, hierarchicznego systemu klasyfikacyjnego członkowie rzędu *Actinomycetales* należą do obszernej klasy *Actinobacteria classis nov.* (3), reprezentowanej ponadto przez 5 innych rzędów (*Acidimicrobiales*, *Bifidobacteriales*, *Coriobacteriales*, *Rubrobacteriales* i *Sphareobacteriales*). Należy podkreślić, że system ten oparty został na pokrewieństwie filogenetycznym, wynikającym z analizy 16S rDNA/RNA, zaś rząd *Actinomycetales* (tab. 1) reprezentuje wśród innych aktynobakterii pozycję priorytetową. Wyróżnia go najstarsza, wciąż zagadkowa historia, bogactwo zaskakujących informacji i nie rozwiązanych dotąd problemów, a nade wszystko wszechstronne właściwości biologiczne o dużym znaczeniu dla medycyny, weterynarii, środowiska naturalnego i biotechnologii.

Rodzaje promieniowców* objętych nowym, hierarchicznym systemem klasyfikacyjnym

Rodzaj	Odniesienia literaturowe (3)
1	2
<i>Acidothermus</i> ^d	A. Mohagheghi i wsp., 1986
<i>Actinomyces</i> ^{a,b}	C. O. Harz, 1877
<i>Actinoplanes</i> ^{e,f}	J. N. Couch, 1950
<i>Actinopolyspora</i> ^d	M. B. Gochnauer i wsp., 1975
<i>Actinomadura</i> ^{a,d,e,f}	H. A. Lechevalier i M.P. Lechevalier, 1970
<i>Actinosynnema</i> ^d	T. Hasegawa i wsp., 1978
<i>Aeromicrobium</i> ^{e, f}	E. S. Miller i wsp., 1991
<i>Agrococcus</i> ^d	I. Groth i wsp., 1996
<i>Agromyces</i> ^d	W. E. Gledhill i L.E. Casida, Jr., 1969
<i>Amycolatopsis</i> ^{e,f}	M. P. Lechevalier i wsp., 1986
<i>Arcanobacterium</i> ^{a,b}	M. D. Collins i wsp., 1982
<i>Arthrobacter</i> ^{e, f}	H. J. Conn i I. Dimmick, 1947
<i>Aureobacterium</i> ^d	M. D. Collins i wsp., 1983
<i>Blastococcus</i> ^d	R. Ahrens i G. Moll, 1970
<i>Brachybacterium</i> ^d	M. D. Collins i wsp., 1988
<i>Brevibacterium</i> ^e	R. S. Breed, 1953
<i>Catellatospora</i> ^d	K. Asano i I. Kawamoto, 1986
<i>Catenuloplanes</i> ^f	A. Yokota i wsp., 1993
<i>Cellulomonas</i> ^{d,e}	D. H. Bergey i wsp., 1923
<i>Clavibacter</i> ^c	M. J. Davis i wsp., 1984
<i>Corynebacterium</i> ^{a,c}	K. B. Lehmann i R. Neumann, 1896
<i>Couchioplanes</i> ^d	T. Tamura i wsp., 1994
<i>Curtobacterium</i> ^c	K. Yamada i K. Komagata, 1972
<i>Dermabacter</i> ^a	D. Jones i M. D. Collins, 1988
<i>Dactylosporangium</i> ^{d,e,f}	J. Thiemann i wsp., 1967
<i>Dermacoccus</i> ^a	R. S. Breed, 1953
<i>Dermatophilus</i> ^{a,b}	R. van Saceghem, 1915
<i>Dietzia</i> ^d	F. A. Rainey i wsp., 1995
<i>Frankia</i> ^d	J. Brunchorst, 1886
<i>Geodermatophilus</i> ^d	G. Luedemann, 1968
<i>Glycomyces</i> ^f	D. P. Labeda i wsp., 1985
<i>Gordonia</i> ^{a,e}	E. Stackebrandt i wsp., 1988
<i>Herbidospora</i> ^d	T. Kudo i wsp., 1993
<i>Intrasporangium</i> ^d	L. V. Kalakoutskii i wsp., 1967
<i>Jonesia</i> ^d	J. Rocourt i wsp., 1987
<i>Kibdelosporangium</i> ^f	M. C. Shearer i wsp., 1986

1	2
<i>Kocuria</i> ^{a,d}	E. Stackebrandt i wsp., 1995
<i>Kutzneria</i> ^d	E. Stackebrandt i wsp., 1994
<i>Kytococcus</i> ^a	E. Stackebrandt i wsp., 1995
<i>Lentzea</i> ^a	A. F. Yassin i wsp., 1995
<i>Luteococcus</i> ^d	T. Tamura i wsp., 1994
<i>Microbacterium</i> ^e	S. Orla-Jensen, 1919
<i>Microbispora</i> ^{a,d,e,f}	H. Nonomura i Y. Ohara, 1957
<i>Micrococcus</i> ^{a,e}	F. Cohn, 1872
<i>Microlunatus</i> ^d	K. Nakamura i wsp., 1995
<i>Micromonospora</i> ^{d,e, f}	J. Oerskov, 1923
<i>Microspbaera</i> ^d	Y. Yoshimi i wsp., 1996
<i>Microtetraspora</i> ^{e,f}	J. E. Thiemann i wsp., 1968
<i>Mobiluncus</i> ^a	C. A. Spiegel i M. Roberts, 1984
<i>Mycobacterium</i> ^{a,b,e,f}	K. B. Lehmann i R. Neumann, 1896
<i>Nesterenkonia</i> ^d	E. Stackebrandt i wsp., 1995
<i>Nocardia</i> ^{a,b,c,d}	V. Trevisan, 1889
<i>Nocardioides</i> ^d	H. Prauser, 1976
<i>Nocardiosis</i> ^a	J. Meyer, 1976
<i>Oerskovia</i> ^{a,d}	H. Prauser i wsp., 1970
<i>Pilimelia</i> ^d	W. D. Kane, 1966
<i>Planobispora</i> ^d	J. E. Thiemann i G. Beretta, 1968
<i>Planomonospora</i> ^{e,f}	J. E. Thiemann i wsp., 1967
<i>Propioniferax</i> ^a	A. Yokota i wsp., 1994
<i>Promicromonospora</i> ^d	N. A. Krassilnikov i wsp., 1961
<i>Propionibacterium</i> ^{a,e}	S. Orla-Jensen, 1909
<i>Pseudonocardia</i> ^d	A. Henssen, 1957
<i>Rarobacter</i> ^d	N. Yamamoto i wsp., 1988
<i>Rathayibacter</i> ^{c,d}	H. I. Zgurskaya i wsp., 1993
<i>Renibacterium</i> ^b	J. E. Sanders i J.L. Fryer, 1980
<i>Rhodococcus</i> ^{a,b,d}	W. Zopf, 1891
<i>Rothia</i> ^{a,b}	L. K. Georg. i J.M. Brown, 1967
<i>Saccharomonospora</i> ^{a,d}	H. Nonomura i Y. Ohara, 1971
<i>Saccharopolyspora</i> ^{a,b,e,f}	J. Lacey i M. Goodfellow, 1975
<i>Saccharothrix</i> ^f	D. P. Labeda i wsp., 1984
<i>Sanguibacter</i> ^a	J. F. Fernandez-Garayzabal i wsp., 1995
<i>Spirillospora</i> ^d	J. N. Couch, 1963
<i>Sporichthya</i> ^{a,b,d}	M. P. Lechevalier i wsp., 1968
<i>Stomatococcus</i> ^a	T. Bergan i M. Kocur, 1982
<i>Streptoalloteichus</i> ^d	K. Y. Tomita i wsp., 1987

1	2
<i>Streptomyces</i> ^{a,b,c,d,e,f}	S. A. Waksman i A.T. Henrici, 1943
<i>Streptosporangium</i> ^{e,f}	J. N. Couch, 1955
<i>Terrabacter</i> ^d	M. D. Collins i wsp., 1989
<i>Thermocrispum</i> ^d	F. Korn-Wendisch i wsp., 1995
<i>Thermomonospora</i> ^{a,b,d}	A. Henssen, 1957
<i>Tsakamurella</i> ^a	M. D. Collins i wsp., 1988
<i>Turicella</i> ^a	G. Funke i wsp., 1994

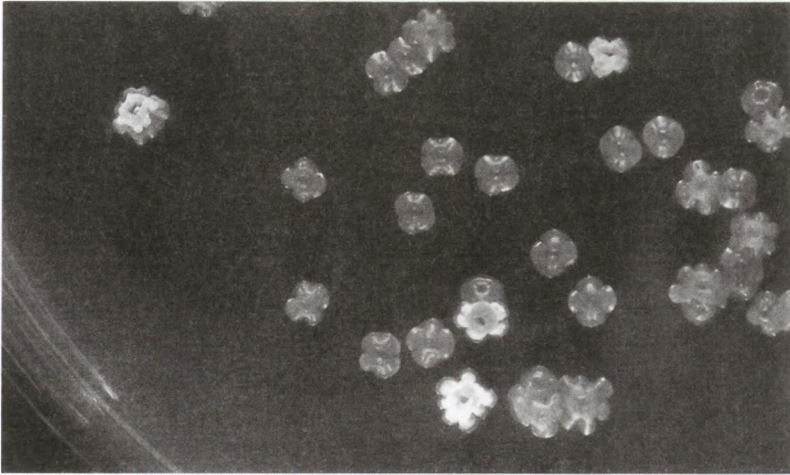
* Grupa bakterii ogólnie określanych w nazewnictwie angielskim jako *actinomycetes* i odpowiednio, w tłumaczeniu na język polski, „aktynomicety”; a-f, znaczenie poszczególnych rodzajów: w medycynie (a), weterynarii (b), fitopatologii (c), ekologii (d), przemyśle (e), biotechnologii (f).

2. Patogeny ludzkie i zwierzęce aktynomicetoz znanych i mało znanych

Większość promieniowców nie należy do bezwzględnych patogenów ludzkich i zwierzęcych, lecz do tzw. bakterii oportunistycznych. W predestynujących przypadkach, jakimi są: urazy fizyczne, niesprawny system odpornościowy, wyczerpanie organizmu w następstwie chorób wyniszczających (gruźlica, nowotwory, AIDS), drobnoustroje te wnikają do żywych tkanek, w których rozmnażają się, po czym następuje na ogół powolny, rzadko ostry, rozwój zakażenia.

Większość doniesień dotyczących chorób wywoływanych przez promieniowce, zwanych ogólnie aktynomicetozami, nie odbiega zazwyczaj od innych zakażeń oportunistycznych (2,4). W piśmiennictwie można znaleźć kilkadziesiąt gatunków *Actinomycetales* obejmujących szczepy uwikłane w procesy patogenetyczne: do najczęstszych należą przedstawiciele *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium* i *Nocardia*. Inne reprezentują mniej znane rodzaje, takie m.in. jak: *Actinomadura*, *Dermatophilus*, *Nocardiosis*, *Oerskovia*, *Propionibacterium*, *Rhodococcus*, *Rothia* i *Streptomyces* (4-7).

Aktynomicetozy zwierzęce występują rzadziej, aniżeli ludzkie; również ich spektrum etiologiczne, jak się wydaje, jest bardziej ograniczone. Może to być wynikiem mniejszej liczby rejestrowanych przypadków, niekoniecznie częstością ich rzeczywistego występowania. Niektóre promieniowce oportunistyczne, np. *Actinomyces* uważane są za część naturalnej flory bakteryjnej, bytującej wewnątrz i na ciele gospodarza. Inne, które żyją głównie w glebie, stanowią w wyniku adaptacji, mniej wirulentne formy (np. *Actinomadura madurae* lub *A. pelletieri*) będące przyczyną chorób skórnych (ryc. 1a). W następstwie rewersji może nastąpić powrót do postaci inwazyjnych, uwikłanych w poważne procesy patogenetyczne.



Ryc. 1. Kolonie promieniowców oportunistycznych wywołujących zakażenia skórne (a), systemowe (b) i alergię (c); a) *Actinomadura* sp., podłoże BHI, hodowla 72 godz., temp. 37° C.

Populacji ludzkiej i zwierzęcej zagrażają głównie promieniowce należące do gatunków: *Actinomyces pyogenes*, *A. bovis*, *Dermatophilus congolensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. farcinogenes*, *Nocardia asteroides* (8), a także kilka innych taksonów nokardio- i prątkopodobnych oraz sporulujących (2,4).

2.1. Rodzaj *Actinomyces*

2.1.1. *A. pyogenes*

Bakterie te, znane przez wiele lat jako *Corynebacterium pyogenes*, wywołują rozmaite schorzenia ropne ludzi i zwierząt domowych (owiec, krów, królików, świń i koni); wśród zakażeń tych należy przede wszystkim wymienić zapalenie sutków (*mastitis*), gardła/gardzieli (*pharyngitis*) oraz cewki moczowej (*urethritis*).

Podobnie jak inne szczepy tego rodzaju, *A. pyogenes* zalicza się do naturalnej mikroflory błon śluzowych, jednakże zdolny jest także zaatakować tkanki, zwłaszcza w następstwie urazu fizycznego lub stresu. Bakterie te są szeroko rozpowszechnione i wywołują zakażenia w różnych częściach świata. Poza wymienionymi infekcjami miejscowymi izolowano je także ze zmian okołozębnych występujących u wielu badanych zwierząt (trzoda chlewna, konie) dotkniętych tzw. chorobą *cara Inhada* i zaledwie w paru przypadkach z organizmu zwierząt zdrowych (8).

2.1.2. Żuchwa guzowata (*lumpy jaw*)

Jedna z najczęstszych, charakterystycznych odmian tego schorzenia (występującego głównie u bydła), zwana potocznie „żuchwą guzowatą”, objawia się tworzeniem ropni i przetok z postępującą destrukcją podstawowych struktur kostnych. Czynnikiem etiologicznym infekcji jest zwykle *Actinomyces bovis* (9). Może on atakować także inne zwierzęta, np. świnie, u których rozwija się często w gruczołach sutkowych lub w organach wewnętrznych (rzadko w tkankach kostnych); infekcje aktywnomikotyczne, na które zapadają owce, kozy, gęsi, konie i psy, dotyczą zapalenia opłucnej i otrzewnej, stawów. Trudności diagnostyczne zakażeń zwierzęcych ograniczają identyfikację czynnika etiologicznego do ustalenia rodzaju (8).

2.1.3. Promienica (*Actinomycosis*)

Wśród licznych gatunków *Actinomyces* są również takie, które poza zwierzętami bytują również, lub przede wszystkim, w organizmie człowieka np. *A. israelii*, (rzadko *A. bovis*), *A. viscosus*, *A. naeslundii* i *A. odontolyticus*. Najczęstszą formą choroby jest wówczas promienica okolicy szyjno-twarzowej (wywołana przez *A. israelii*), rzadziej płuc, zaś w fatalnych przypadkach (najtrudniej i najpóźniej wykrywalnych) promienica jamy brzusznej (9). Patogeny innych gatunków *Actinomyces*, są zdolne do kolonizacji wszelkich tkanek miękkich ludzi i zwierząt i mogą powodować promieniczopodobne infekcje oportunistyczne lub choroby przyzębia. Wynika to ze szczególnej skłonności czynnika etiologicznego (zwłaszcza *A. viscosus*) do adherencji, wskutek wytwarzania wysokocząsteczkowych polisacharydów (dekstranu i lewanu) oraz dzięki występującym na powierzchni komórek fimbriom. W przypadku mniejszych zwierząt hodowlanych zakażenia te nie wywołują szczególnych strat ekonomicznych. Należą one do infekcji endogennych, (zakaźnych, lecz nie zaraźliwych), które nie przenoszą się łatwo z jednostki na jednostkę i rozwijając się powoli mogą być porę usunięte bez zagrożenia dla stada i większych kosztów finansowych.

Ciekawostką jest, że w komórkach *Escherichia coli* został sklonowany strukturalny gen (*fim A*) kodujący fimbrie *Actinomyces viscosus* (typ 2) (10). Poszerza to możliwość serologicznego typowania tych promieniowców, z uwzględnieniem różnorodności występujących w tym gatunku, antygenów fimbrialnych.

2.2. *Dermatophilus congolensis*

Dermatofyloza, zwana też streptotrychozą (od dawnej nazwy czynnika etiologicznego *Streptothrix*) jest wysiękowym zapaleniem skóry występującym na całym świecie, głównie u zwierząt roślinożernych (rzadko u człowieka). Na chorobę tę za-

pada przede wszystkim bydło, owce, konie, gęsi i małpy, przy czym niektóre rasy i gatunki są bardziej wrażliwe, bądź odporne, niż inne (2,8).

U krów grzybnia *Dermatophilus* ograniczona jest w większości do warstwy rogowej i tylko czasami sięga nabłonków, stanowiących ważną barierę zakażenia; ponadto strzępki mycelium, a także spory, znajdują się w pochewce mieszków włosowych, w brodawkach włosów i w gruczołach łojowych. W wilgotnych krajach tropikalnych i subtropikalnych, które szczególnie sprzyjają rozwojowi tego zakażenia, ma ono charakter endemiczny o przebiegu chronicznym i wyniszczającym; dla niektórych zwierząt kończy się śmiercią, powodując straty ekonomiczne w rolnictwie i problemy przemysłowe związane z artykułami pochodnymi. Obserwuje się również zwiększoną wrażliwość jednostek dotkniętych streptotrychozą na dodatkowe infekcje wirusowe i bakteryjne. *D. congolensis*, podobnie jak większość promieniowców, nie jest patogenem inwazyjnym; nie wydaje się też, ażeby gleba była ich rezerwuarem. Źródłem zakażenia są przypuszczalnie powracające do zdrowia zwierzęta, z częściowo lub całkowicie zanikającymi zmianami. Szerzeniu się infekcji sprzyjają nieodpowiednie warunki klimatyczne i bytowe (nadmierna wilgotność, zagęszczenie stada, stres i niedożywienie). Ważnym czynnikiem przenoszenia choroby są kleszcze, które znajdowano u ponad połowy badanych ofiar, a także komary oraz wszelkie inne owady gryzące.

Warto pamiętać, że *D. congolensis* pobudza zakażone organizmy do wytwarzania wykrywalnych przeciwciał, co nie jest częste u większości promieniowców tlenowych, charakteryzujących się słabymi właściwościami antygenowymi. Przeciwciała te nie mają znaczącego wpływu na zwalczanie infekcji, ale mogą być użyteczne w jej serodiagnozie. Rozpoznanie czynnika etiologicznego drogą pośrednią, wyprzedzającą nie zawsze możliwą do uzyskania tzw. hodowlę „dodatnią”, jest w tych przypadkach istotne, ponieważ umożliwia podjęcie stosownej terapii. Lekiem z wyboru pozostaje nadal penicylina lub streptomycyna wraz z miejscowym użyciem krezolu lub czwartorzędowych jonów amonowych, soli glinu, bądź miedzi. Zasadnicze działania lecznicze mają antybiotyki (podane pozajelitowo), zaś związki użyte zewnętrznie stosowane są głównie profilaktycznie.

2.3. Gruźlica bydła i inne mikobakteriozy

2.3.1. *Mycobacterium bovis*

Szczepy tego gatunku powodują głównie gruźlicę bydła oraz innych domowych przeżuwaczy, ponadto psów, kotów, rzadziej koni. Czynnikiem etiologicznym chronicznej biegunki bydła i owiec (choroba Johnego) jest *Mycobacterium paratuberculosis*; *M. marinum* wywołuje ziarniniakowe zmiany skórne ryb; *M. avium* stanowi przyczynę mikobakteriozy drobiu i wszelkiego innego ptactwa, a czasami również bydła

i świń. Mikobakteriozy zwierzęce można szybko wykryć za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA) (11), co umożliwi wczesną terapię, a także prewencję i ogranicza rozwój choroby.

2.3.2. *Mycobacterium farcinogenes*

Nosaczna bydłęca (*bovine farcy*), wywołwana przez *Mycobacterium farcinogenes* występuje głównie w rejonach podzwrotnikowych i tropikalnych (zwłaszcza w Afryce). Dla hodowców bydła stanowi, podobnie jak dermatofyloza, poważny problem ekonomiczny. Choroba ta, raczej przewlekła niż ostra, występuje przede wszystkim u zwierząt dojrzałych, rzadko u cieląt, powodując ropne zapalenie węzłów chłonnych i naczyń krwionośnych oraz sporadycznie organów wewnętrznych.

Historia czynnika etiologicznego nosacziny odsłoniła przed taksonomistami swobodnego rodzaju zagadkę. Do dziś nie rozstrzygnięto bowiem, do którego z dwóch gatunków, *Mycobacterium farcinogenes*, czy *Nocardia farcinica*, mógł należeć pierwszy, oryginalny izolat wykryty przez Nokarda w węzłach chłonnych bydła chorego na nosacznę. Oba te taksony przez wiele lat należały do tzw. grupy CMN (*Corynebacterium*, *Mycobacterium* i *Nocardia*), której przedstawiciele byli i są, morfologicznie nie do odróżnienia. Zbiór ten powiększany sukcesywnie o nowe rodzaje *Dietzia*, *Rhodococcus*, *Gordonia* (dawniej *Gordona*) i *Tsukamurella* stanowi obecnie obszerną grupę, oznaczoną odpowiednio, skrótem CDGMNRT, reprezentowaną przez nowy podrząd *Corynebacterineae* (3). Do jednoznacznego rozróżnienia taksonów grupy pierwotnej (CMN) lub poszerzonej (CDGMNRT), niezbędne jest wykrycie w ich komórkach swoistych markerów chemiotaksonomicznych. Najbardziej znamienne wśród nich są wolne lub związane w mikolanach długołańcuchowe, α -rozgałęzione β -hydroksylowe, kwasy tłuszczowe, zwane mikolowymi, które występują wyłącznie u przedstawicieli *Corynebacterineae*. Dzięki specyficznej rodzajowo długości łańcucha alifatycznego i gatunkowo swoistej strukturze związki te są obecnie wiarygodnymi markerami w odróżnianiu poszczególnych rodzajów, a nawet gatunków. Istotne jest, że kwasy mikolowe można wykrywać i analizować, nie tylko za pomocą wyszukanych technik spektralnych, lecz także prostych metod chromatograficznych (TLC) (12,13). Niestety, pomimo rozbudowanej ostatnio chemiotaksonomii i rozwijających się badań genotaksonomicznych, pozycja systematyczna oryginalnego izolata nosacziny bydłowej jest nadal nie rozwikłana.

Typowych, powszechnie znanych i wciąż niebezpiecznych gatunków rodzajów *Mycobacterium* (*M. tuberculosis* i *M. leprae*), wywołujących odpowiednio gruźlicę ludzką i trąd oraz innych, atypowych oportunistów tego taksonu, ważnych w medycynie ludzkiej, nie uwzględniono; jako choroby zakaźne o nieustającym zagrożeniu są tematem odrębnych opracowań specjalistycznych.

2.4. Nokardioza (*Nocardiosis*)

Najczęstszymi gatunkami uczestniczącymi w infekcjach nokardialnych są *Nocardia asteroides*, *N. brasiliensis* i *N. otitidiscaviarum*. Powodują one głównie zakażenia płucne i systemowe, poronienia, oraz aktynomicetomy (2).

Pospolitym objawem nokardiozy bydła mlecznego jest zapalenie sutków (*mastitis*) i epizoocja. Do innych zwierząt gospodarczo ważnych i wrażliwych na tę chorobę (często śmiertelną), należą: konie, kozy, owce, świnie, psy, drób i ryby. Podobnie jak w przypadku dermatofylozy źródłem infekcji mogą być bezobjawowi roznosiciele zarazków. Jednym z zasadniczych problemów związanych z diagnozą schorzeń nokardialnych oraz innych aktynomicetoz, jest wydłużony czas hodowli aktynobakterii na podłożach wybiórczych. Procedura izolacji rutynowych laboratoriów diagnostycznych opiera się na szybko rosnących eubakteriach i testach ujawniających wyniki po 18. do 48. godz.; promieniowce, których wzrost wymaga kilku dni, a nawet tygodni, mogą być w tak krótkim czasie niezauważone i stanowić przyczynę choroby częściej niż przypuszczamy. Co więcej, niektóre szczepy nokardii są wrażliwe na zimny wstrząs i przechowywanie ich w niskiej temperaturze (np. 4°C) może być szkodliwe i opóźnić lub zniweczyć szansę rozwoju tych bakterii *in vitro*.

Chorobotwórczość nokardii jest zmienna i zależy od co najmniej kilku czynników, tj. drogi zakażenia, stadium rozwoju patogenu, szybkości jego podziału i towarzyszącej mikroflory, a także stanu odporności gospodarza. Nokardie są zdolne do wzrostu wewnątrz makrofagów, a niektóre szczepy mogą rozmnażać się zarówno *in vitro*, jak *in vivo*, w stanie pozbawionym ściany komórkowej (L-formy), odgrywając szczególną rolę w chorobotwórczości i w przetrwaniu zarazka wewnątrz makroorganizmu. Białkowe frakcje cytoplazmatyczne i fosfolipidy tych bakterii mają zdolność do wywoływania odpowiedzi humoralnej i komórkowej (14).

Zakażenia ludzi i zwierząt powodowane przez *Nocardia* są przedmiotem różnych artykułów przeglądowych, zdradzających liczne związane z nimi problemy (2,9,15-18).

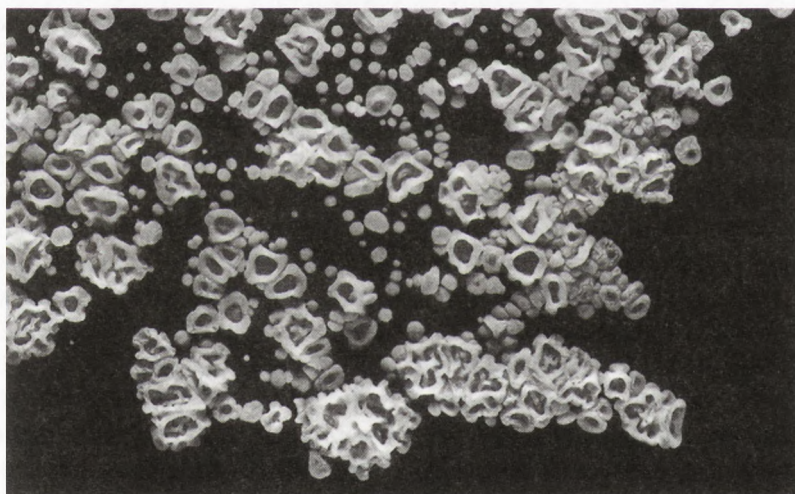
2.5. Rodokokoza (*Rhodococcosis*)

Choroby te wywołują promieniowce nokardiopodobne, należące do rodzaju *Rhodococcus*, zatwierdzonego jako odrębny takson dopiero w roku 1986 (19). Siedliskiem ich jest gleba, lecz często występują także w organizmach i otoczeniu zwierząt roślinożernych i/lub wszystkożernych, m.in. koni, bydła, kóz, świń i owiec. Najbardziej znanym i groźnym patogenem weterynaryjnym, zwłaszcza źrebiąt i klaczy, jest *R. equi*, który pojawiając się okresowo w stadninach koni może powodować duże straty. Pierwszy, potwierdzony klinicznie i mikrobiologicznie przypadek rodokokozy ludzkiej, wywołanej przez *R. equi*, zdiagnozowano w latach 60. Bakterie te, jak większość promieniowców chorobotwórczych, nie są patogenami bezwzględny-

mi, lecz oportunistycznymi i zagrażają głównie osobnikom z dysfunkcją układu odpornościowego. Jednym z objawów tego zakażenia jest występująca w tkankach gruźlikowość (granuloma), w której bakterie usadawiają się tak skutecznie, że całkowite usunięcie ich za pomocą środków farmakologicznych jest prawie niemożliwe. W rezultacie choroba przechodzi w stan przewlekły, będący cechą zakażeń pasożytami wewnątrzkomórkowymi. Dzieje się to za sprawą limfocytów CD4+ (Th1) stymulujących produkcję cytokin – interferonu gamma, (IFN γ) i interleukiny 2 (IL-2) – niezbędnych do proliferacji i różnicowania limfocytów T. W czasie infekcji promieniowcami, wśród komórek tych przeważają limfocyty mające na swojej powierzchni receptor $\gamma\delta$ (TCR $\gamma\delta$), które w populacji dojrzałych limfocytów T stanowią zaledwie 1-10%. Znamienne jest, że w następstwie zakażenia wirusem HIV największe zmiany zachodzą właśnie w tej populacji limfocytów i pacjenci z niedoborem immunologicznym zapadają wówczas na wtórne infekcje oportunistyczne. Dotyczy to także rodokokozy, która do niedawna atakowała głównie zwierzęta (2,19).

2.6. Zakażenia wywołane przez promieniowce z rodzaju *Gordonia* i *Tsukamurella*

Gordonie (ryc. 1b) i tsukamurelle są szeroko rozpowszechnione w glebie, w zbiornikach wodnych, i w organizmach owadów żywiących się krwią. Ogólnie uchodzą za drobnoustroje w pełni oportunistyczne, niezdolne do wywoływania procesów patologicznych u osobników całkowicie zdrowych. Choroby przez nie wywoływane mają charakter przewlekłych aktynomycetoz (nokardiozo- lub gruźliczopodobnych), umiej-



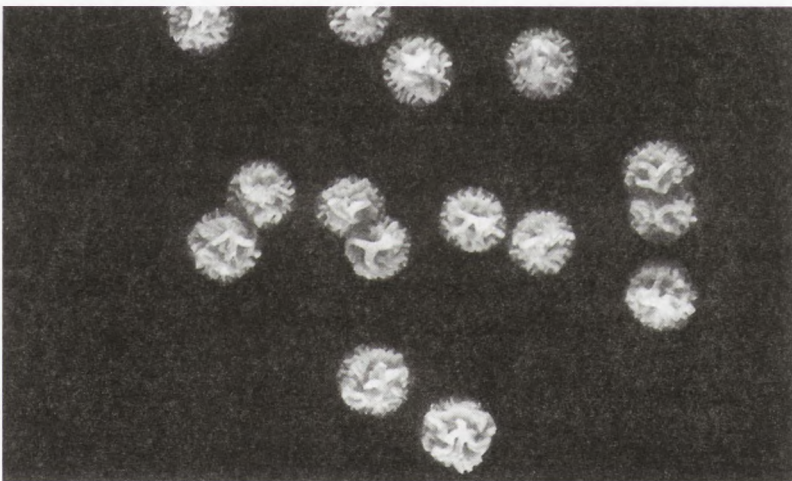
Ryc. 1b. *Gordonia* sp., podłoże drożdżowo-glukozowe, hodowla 48 godz., temp. 37°C.

scowionych najczęściej w obrębie klatki piersiowej; mogą też atakować układ nerwowy, kostny, tkankę skórną i wewnętrzne narządy ciała, lub przekształcać się w zakażenie uogólnione (2). Izolowane z płwociny i zmian płucnych należą głównie do gatunku *G. sputi*, *G. bronchialis* (rzadziej do *G. rubropertincta*) i *T. paurometabolum* (dawniej *Rhodococcus aurantiacus*).

2.7. Zewnątrzpochodne, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (ZAZPP)

Schorzenie to znane jest powszechnie jako „płuco rolnika” (*farmer's lung*) i bagazoza (*bagassosis*), lecz podobne przypadki rejestrowane są również pod innymi nazwami chorób zawodowych, atakujących najczęściej ludzi zatrudnionych w rolnictwie (2). Choroby systemu oddechowego, przypominające płuco rolnika, można także spotkać u koni i bydła karmionego kiszonkami i przebywającego (niezależnie od pory roku), w odkrytych zagrodach przydomowych. Alergie zwierzęce mają przebieg bardzo ciężki i charakteryzują się dużą śmiertelnością sięgającą 90% (8).

Powszechnymi alergenami ZAZPP są przede wszystkim promieniowce termofilne z rodzaju *Saccharopolyspora* (ryc. 1c), np. *S. reactivigula* (dawny synonim *Micropolyspora faenii* lub *Faenia reactivigula*) i *Thermonospora* oraz mezofilne szczepy *Streptomyces*. Spory tych mikroorganizmów z łatwością przenikają do pęcherzyków płucnych powodując ich uszkodzenie. Zmiany patologiczne polegają na aktywacji makrofagów i tworzeniu ziarniny oraz pobudzeniu organizmu do reakcji alergicznych, w następstwie bezpośredniego i pośredniego oddziaływania limfocytów T, odkładania się kompleksów immunologicznych oraz aktywacji komplementu na drodze alterna-



Ryc. 1c. *Saccharopolyspora* sp., podłoże drożdżowo-glukozowe, hodowla 72 godz., temp. 37° C.

tywnej. Z dotychczasowych badań wynika, że w pneumopatiach wywoływanych przez spory promieniowców główną rolę odgrywa odporność komórkowa organizmu i w mniejszym stopniu humoralna, z powodu słabych właściwości antygenowych tych mikroorganizmów. Dlatego też poziom przeciwciał u osób narażonych na wdychanie spor podlega wahaniom i jego znaczenie kliniczne i diagnostyczne jest ograniczone. Odpowiedź układu odpornościowego i ryzyko uczulenia na promieniowce zależy przede wszystkim od zagęszczenia spor w środowisku, wieku osobnika i czasu ekspozycji na alergen oraz w pewnym stopniu od nawyku palenia papierosów. Istnieje korelacja między występowaniem określonej odmiany ZAZPP, a różnorodnością czynników wyzwalających tę chorobę. Należą do nich: położenie geograficzne oraz warunki klimatyczne, meteorologiczne, ekonomiczne i zawodowe. Niepokojący jest fakt, że liczba chorób uczuleniowych na świecie wzrasta wraz z uprzemysłowieniem, zaś alergię wywoływane przez spory promieniowców występują także u dzieci, niezależnie od wieku (nawet u niemowląt) (20).

Należy zwrócić uwagę na kolonizowane przez bakterie urządzenia klimatyzacyjne (*air-conditioning*), które mogą być źródłem chorób uczuleniowych, w tym wywoływanych przez promieniowce sporulujące.

3. Patogeny roślin

Niewiele promieniowców, w porównaniu z grzybami i bakteriami Gram-ujemnymi, atakuje rośliny. Grupę fitopatogenów reprezentują głównie *Corynebacterium* i *Streptomyces* oraz sporadycznie parę innych rodzajów, w tym *Curtobacterium* (8). Do najczęstszych zakażeń wywoływanych przez pierwsze w nich należy skaza lub marskość liściasta atakujące rozmaite rośliny, głównie ziemniaki; stąd pospolicie zwana parchem ziemniaczanym (*potato scab*), którego przyczyną jest zwykle *S. scabies*, rzadziej inne gatunki *Streptomyces* i *Corynebacterium* lub *Rhodococcus* (np. *R. fascians*, dawniej *Corynebacterium fascians*), a także *Curtobacterium* (*C. flaccumfaciens pathovar betae*) (21). Infekcje tego rodzaju znane są też jako parch buraka cukrowego, lub pastewnego oraz butwienie ziemniaka słodkiego i stanowią dla plantatorów podobne problemy hodowlane i ekonomiczne. Niektóre gatunki warzyw mogą być wrażliwe na inne zakażenia promieniowcowe, np. rdzę (kukurydza), kilaki (kasze) i butwienie obrączkowe pewnych odmian ziemniaków.

W latach 80. doniesiono, że promieniowce rozwijające się w naczyniach drzew norweskich, tj. w srebrzystych klonach cukrowych – blokują przepływ soków roślinnych, prowadząc do wczesnego wyniszczenia i obumierania gałęzi tych drzew (22). Przypuszczalnie, wiele promieniowców jest zdolnych do rozwijania się w naczyniach roślin, o czym świadczą szczepy *Streptomyces* wykryte w liściach zakażonych parchem ziemniaczanym, w spróchniałych szczątkach borówki amerykańskiej, a także w ubytkach ścian, mięszu i w stwardniałej tkance drzew. Promieniowce są zatem zdolne nie tylko do inwazji, lecz także do całkowitego wyniszczenia

pewnych gatunków roślinnych. Należy jednak zaznaczyć, że szkody w rolnictwie i obszarach zadrzewionych (w tym leśnych), wywoływane przez promieniowce, nie są tak istotne jak ich znaczenie jako komensali i symbiontów, czy też producentów metabolitów biologicznie i komercyjnie ważnych.

4. Symbionty i endofity

Promieniowce jako symbionty i komensale ekosystemów przynoszą niezmierną korzyść poznawczą i praktyczną. Dzięki nim stało się możliwe przystosowanie pewnych gatunków roślin wyższych (okrytozalążkowych), zwanych aktynoryzalnymi do wiązania azotu atmosferycznego (tzw. aktynoryza) (8). Dzieje się to za sprawą naturalnego współżycia między makro- i mikrosymbiontami, jakimi są wspomniane rośliny i endofity promieniowców. Pierwsze z nich to niewielkie drzewa i krzewy, natomiast drugie, wywodzą się z rodzaju *Frankia*. Okazało się, że te unikatowe promieniowce tworzą niezliczone asocjacje z blisko 200. gatunkami roślin aktynoryzalnych, umożliwiając ich wegetację w warunkach skrajnego niedoboru azotu (23).

Efekty symbiozy roślin ze szczepami *Frankia* widoczne są w naturalnych warunkach środowiskowych w różnych strefach klimatycznych i ekosystemach (tundra, lasy bagienne, obszary nadmorskie itp.) (24).

Obserwacje nasuwające skojarzenie o symbiotycznej współzależności mikroorganizmu i rośliny, pojawiły się wprawdzie dawno temu, lecz przez równie długi czas nie udawało się wyizolować (tym samym zidentyfikować), tych drobnoustrojów. Pierwsze mikrografy elektronowe ujawniły ich prokariotyczną naturę i podobieństwo do promieniowców. Dalszy postęp w badaniach morfologii *Frankia*, ich fizjologii, biochemii, chemii, taksonomii i genetyce (25-28), nastąpił dopiero po przekroczeniu trudnej bariery uzyskania czystych kultur.

Znaczenie symbiozy roślin aktynoryzalnych i endofitów promieniowców, jest niezaprzeczone. Poza wykorzystaniem ich w nawożeniu azotowym, znalazły zastosowanie w ochronie roślin przed wiatrem, a nade wszystko w rekultywacji nieużytków. Wiele takich terenów ożywiono, np. w Finlandii, Holandii, Chinach i w Kanadzie; były to: hałdy kopalniane i rozległe tereny utwardzone po budowie olbrzymich obiektów, wydmy nadmorskie, biomasa produktów celulozowych, wysypiska śmieci itp. Warto zauważyć, że zakres biologicznego potencjału aktynomikoryzy jest szeroki – umożliwiając naturalne nawożenie azotowe i całkowitą rehabilitację obszarów pozbawionych życia – może równocześnie zapobiegać fatalnym skutkom zmian atmosferycznych oraz stanowić ochronę flory i fauny (8).

5. Czynniki kontroli biologicznej

W piśmiennictwie można znaleźć wiele doniesień o izolatach promieniowców wykazujących aktywność przeciwko patogenom roślinnym lub o antagonistycznych szczepach tych bakterii egzystujących w ekologicznej niszy chorych roślin (8). Okazało się, że dodatek rozłożonych przez promieniowce resztek celulozowych może zapobiegać gniciu niektórych jarzyn (29). Efekt ten jest wynikiem wzmożonego wzrostu promieniowców antagonistycznych oraz innych bakterii, które rozwinęły się kosztem wzbogacenia gleby. Interesujące było również spostrzeżenie, że większość promieniowców pochodząca z ryzosfery sosnowej produkuje witaminy z grupy B, w przeciwieństwie do tych, które izolowano z obszaru niezakorzonego. Ponieważ symbioza między grzybami a korzeniami roślinnymi (tzw. mikoryza) wymaga tych witamin i znany jest ich korzystny wpływ na wzrost mikro- i makrosymbiontów, podjęto próbę zastąpienia grzybów promieniowcami z równie pozytywnym skutkiem (30,31). W innych przypadkach dodawano czyste kultury promieniowców bezpośrednio do gleby w celu ochrony roślin przed szkodnikami. Zadanie to spełniały z powodzeniem izolaty *Streptomyces griseus*, produkujące kilka co najmniej antybiotyków. Jeden ze szczepów wytwarzający silny antybiotyk przeciwgrzybowy, wykrywalny nawet w glebie, zapobiegał gniciu korzeni grochu, co zapewniało naturalną ochronę ciągłości plantacji tego warzywa i stałą kontrolę uprawnych arealów.

Przykładem innego rodzaju nadzoru biologicznego są promieniowce *Actinoplanes*, *Micromonospora* i *Spirillospora*. Okazało się, że niektóre w nich mogą pasożytować na sporach rozmaitych grzybów, w tym bezwzględnych lub fakultatywnych patogenów roślin. Grzybnia promieniowca przedostając się przez ścianę komórkową oocyst lub oospor całkowicie opanowuje ich peryplazmę (32). Ten rodzaj pasożytnictwa jest w przyrodzie niezwykle rozpowszechniony i wskazuje na konieczność stałej ochrony nasion przed podobnymi szkodnikami (33).

Wiadomo jednocześnie, że niektóre promieniowce mogą stymulować wzrost grzybów, w tym patogenów, sprzyjając rozwojowi zarazy. Na przykład *Verticillium dahliae*, atakujący rośliny bawełny, rozwija się szybciej (zarówno *in vitro* jak *in vivo*) w obecności *Mycobacterium* sp., aniżeli w monokulturze lub w tkankach rośliny zakażonej jednorodnym inokulum mycelialnym (8). Wynika z tego, że wpływ promieniowców na biocenozę jest wieloraki i w zależności od potrzeb może być sterowany w eksperymencie i w praktyce.

6. Biodeterioracja i biodegradacja

Promieniowce są niezmiernie aktywne w degradacji rozmaitych materiałów odpadowych oraz w procesach rozkładu materii organicznej. Celem ich ataku mogą być substraty wartościowe jak i wszelkie resztki odpadowe i substancje lub związki trujące, które powodują zanieczyszczenie środowisk naturalnych, np. siano, słoma,

ziarna zbożowe, kasze, wycłoczyny roślinne, wełna, papier, gumy, plastyki, oleje spalinowe, węglowodory (rakotwórcze), biocydy, w tym szeroko stosowane pestycydy, itp. (34). Ciekawym przykładem są aktynobakterie koryno- i nokardiopodobne wytwarzające lipidy trehalozowe o właściwościach surfaktantów, użyteczne w usuwaniu skutków skażeń ropnych (35). Związki te wchodzi w skład ściany komórkowej mikroorganizmu, a w starzejących się hodowlach mogą być uwalniane do podłoża, obniżając napięcie powierzchniowe nawet w niewielkich stężeniach. Lipidy trehalozowe izolowane z hodowli *Arthrobacter parafineus*, *Rhodococcus erythropolis* i *Rhodococcus* sp. znalazły zastosowanie jako emulgatory (36) i estry w pozyskiwaniu ropy z pokładów piaskowcowych (35).

O wiele bardziej szeroka i znacząca aktywność promieniowców dotyczy rozkładu materii organicznej związanego z jej okrężnym cyklem w przyrodzie. Do procesów tych dochodzi przede wszystkim, wtedy gdy liczba innych mikroorganizmów jest już ograniczona. Dlatego też promieniowce nie występują obficie na świeżych odpadkach roślinnych, a raczej na ich zmurszałych szczątkach, gdy odpowiednio dostępne składniki odżywcze zostały już wykorzystane przez inne bakterie, grzyby, nicienie, glisty itp. Świadczy o tym rola *Streptomyces* w rozkładzie drewna twardego, która polega najpierw na aktywacji innych organizmów uczestniczących we wstępnych procesach degradacyjnych, po czym przejmują rolę promieniowce i dochodzi do całkowitej próchnicy drewna. Stąd wiele szczepów *Streptomyces* izolowano ze środowisk bogatych w lignocelulozę i stwierdzono, że promieniowce te atakują zarówno ligninę jak i glukanowe składniki lignocelulozy. W przypadku ligniny dotyczy to struktury pierścienia aromatycznego, natomiast boczne łańcuchy zostają naruszone jedynie w niewielkim stopniu. Lignocelulozy mogą być też atakowane przez szczepy *Micromonospora*, *Microbispora*, bądź *Thermomonospora*; przy czym szczepy *Micromonospora* rozkładają częściej ligninę, a *Thermomonospora* – ligninę i celulozę. Jednakże najwięcej promieniowców wytwarza głównie celulazy i ma znaczący udział w rozkładzie traw (34). Jeśli system enzymatyczny drobnoustroju jest zdolny do całkowitego rozkładu substratu, produktami końcowymi są dwutlenek węgla i woda. Natomiast w przypadkach, gdy zasadnicza struktura podstawowego produktu pozostaje nienaruszona i zachodzi biotransformacja (np. steroidów), można ją wykorzystywać do otrzymania pożądanych, na skalę preparatywną, pochodnych, które są mniej toksyczne dla środowiska, zaś w następstwie transformacji mogą być podatne na biodegradację. Szczególną zdolność do wybiórczej modyfikacji chemicznej złożonych składników pochodzenia naturalnego i syntetycznego wykazują zarówno mezo- jak i termofilne promieniowce: przede wszystkim *Streptomyces*, ponadto *No-cardia*, *Rhodococcus*, *Actinomadura*, *Oerskovia* i *Thermomonospora* (20,46). Zdolność tę mogą też posiadać inne aktonomicety (w tym nokardiopodobne), których skąpa charakterystyka i nazwy są wciąż nieadekwatne do obecnych wymogów nowego hierarchicznego systemu klasyfikacyjnego.

Reasumując, należy podkreślić, że promieniowce istotnie przyczyniają się do całkowitego zniweczenia i recyklingu bardzo złożonych i wytrzymałych polimerów,

łącznie z białkami (roślinnymi i zwierzęcymi), polisacharydami, kwasami nukleinowymi i wieloma innymi, przywracając tym samym składniki niezbędne dla budowy oraz rozwoju wszystkich organizmów żywych (8,20,34,37).

7. Metabolity i składniki strukturalne biologicznie aktywne

Szeroka aktywność biologiczna promieniowców dotyczy nie tylko środowisk naturalnych, czy też wyniszczonych rozwojem przemysłu i skażeniami. Bakterie te przysposobione zostały przez człowieka do wytwarzania cennych metabolitów takich jak: antybiotyki, enzymy i witaminy, a także do transformacji pewnych związków, zwłaszcza sterydów, w inne bardziej pożądane pochodne.

Antybiotyki wytwarzane przez drobnoustroje są naturalnymi produktami organicznymi. Jako metabolity wtórne nie mają znaczenia w procesach życiowych komórki, syntezowane są w stacjonarnej fazie hodowli (w warunkach niedoboru składników odżywczych), przy czym zdolność do ich wytwarzania dotyczy ściśle określonych gatunków.

Znaczenie promieniowców, jako najbogatszego źródła antybiotyków, które w drugiej połowie zeszłego stulecia znalazły zastosowanie w terapii chorób zakaźnych, trudno przecenić. Zapoczątkowały one nową erę w lecznictwie, w przemyśle farmaceutycznym i spożywczym, dostarczając około 2/3 naturalnie występujących wykrytych dotąd antybiotyków, takich np. jak: aminoglikozydy, antracykliny, chloramfenikole, β -laktamy, makrolidy i tetracykliny (38).

Pierwszym antybiotykiem uzyskanym z promieniowców była aktynomycyna, szybko wypredzona w praktyce przez streptomycynę, która stała się najbardziej znana dzięki skuteczności trudnej do opanowania i kontroli gruźlicy. Źródłem tych, jak i większości następnych (pojawiających się niemal lawinowo) antybiotyków, o zróżnicowanym spektrum aktywności i swoistości biologicznej (głównie przeciwbakteryjnej), były przede wszystkim izolaty glebowe z rodzaju *Streptomyces*. Wśród innych promieniowców, takich np. jak *Actinoplanes*, *Actinomadura*, *Amycolatopsis*, czy *Micromonospora*, jedynie sporadycznie znajdowano producentów użytecznych lub potencjalnie użytecznych metabolitów wtórnych (m. in. ryfamycyna i gentamycyna wytwarzane odpowiednio przez szczepy *A. mediterranei*, dawniej *Nocardia mediterranei*, *M. purpura* i *M. mechinospora*) (39,40). Chociaż poszukiwanie nowych antybiotyków – wskutek niespecyficznego wrażliwości i narastającej oporności bakterii, uwarunkowanej czynnikami chromosomalnymi i/lub pozachromosomalnymi, a także ubocznego działania (np. toksyczności) tych związków – ma wyraźną tendencję spadkową, nowe antybiotyki, bądź inne użyteczne metabolity promieniowców, są nadal wykrywane. Jest to tym bardziej zasadne, że arsenał antybiotyków przeciwgrzybowych i przeciwnowotworowych, w porównaniu z mającymi właściwości antybakteryjne, jest bardzo skromny, jak gdyby odwrotnie proporcjonalny do wciąż wzrastającej liczby grzybic i nowotworów. W terapii pierwszych – znaczenie mają, przede wszyst-

kim związki polienowe takie jak nystatyna (fungicydyna, mykostatyna) i amfoteracy-
ny, natomiast w drugich – mitomycyna i aktynomycyny. Antybiotyki te, jak więk-
szość innych, wytwarzane są przez szczepy *Streptomyces* (głównie *S. noursei*, *S. nodo-*
sus, *S. caespitosus*, *S. antibioticus*) (39).

Zastosowanie antybiotyków produkowanych przez promieniowce nie ogranicza
się tylko do medycyny i weterynarii. Związki te wykorzystywane są również w fito-
patologii, w niszczeniu pasożytów i insektów, a przez pewien okres przynosiły na-
wet zyski gospodarcze (20). Pierwszym antybiotykiem wytwarzanym przez promie-
niowce i specyficznym działającym na choroby roślin (głównie na grzybice ryżu), była
blastycydyna, reprezentująca dużą grupę nukleozydów. Chociaż ulega łatwo roz-
kładowi, nie należy do bezpiecznych ze względu na możliwość podrażnienia oczu.
O wiele mniej toksyczna i skuteczniejsza jest polioksyna, zaburzająca syntezę chity-
ny, niezbędnej do budowy ściany komórkowej niektórych grzybów; ponadto ezomy-
cyna i celocydyna zalecane, odpowiednio przeciwko butwieniu fasoli i rdzy liściastej
wywoływanej zarówno przez grzyby jak i bakterie (8).

Najsilniejszym antybiotykiem przeciwgrzybowym (bardzo toksycznym dla roślin
i ludzi!) jest cykloheksymid (aktydion), produkowany przez szczepy *Streptomyces*
(w tym *S. girseus*, *S. noursei*) (39). Charakteryzuje go szerokie spektrum w zwalczaniu
chorób pleśniowych (np. kwiatów, darni, torfu); czarnej plamistości wiśni oraz wszel-
kich odmian rdzy zbożowej i drzew. Wykorzystywany jest także, jako czynnik ochron-
ny owoców zbieranych mechanicznie (41). Grupa antybiotyków wytwarzanych przez
promieniowce i użytecznych w fitopatologii, jest obszerna i podane przykłady ilu-
strują zaledwie fragmentaryczny wycinek tego tematu.

Warto również wspomnieć o produkowanych przez promieniowce kokcydiosta-
tykach polieteryowych, działających na pasożyty pierwotniakowe i o związkach owa-
dobójczych oraz insektobójczych (m. in. salinomycyna, maduromycyna) i glistobój-
czych (np. mylbemycyna) (20,41). Wśród bioinsektycydów znajdują się też specyficz-
ne inhibitory trehalazy, typu strukturalnych analogów substratu, np. trehazolina
izolowana z hodowli *Micromonospora* sp. i *Amycolatopsis trehalostatica*. Związki te ob-
niżają przeżywalność owadów, zakłócając ich metamorfozę, zwłaszcza w stadium
larwalnym (42,43).

Dość wcześnie zwrócono uwagę na fakt, że antybiotyki wytwarzane przez promie-
niowce mogą mieć właściwości odżywcze. Jako dodatek wzbogacający karmę zwie-
rzęcą, dawały one wymierny efekt ekonomiczny. Polegał on na tym, że w wyniku nie
do końca wyjaśnionych przemian metabolicznych następował szybki przyrost wagi
bydła, trzody chlewnej i drobiu, przy minimalnych w pokarmie stężeniach (5-10 ppm).
Niektóre z nich, z grupy fosfoglikolipidów (meonomycyna i elfamycyny), oprócz zwięk-
szonej przyswajalności pokarmu, skutecznie zwalczały patogeny zwierząt gospodar-
czych (41). Jednakże z powodu nadmiernej antybiotykooporności, szerzącej się wśród
patogenów ludzkich i zwierzęcych, oraz łatwej wymiany plazmidów, zawierających
geny oporności, pojawiły się w piśmiennictwie ostrzeżenia, a następnie zakaz, wzboga-
cania karmy zwierzęcej antybiotykami stosowanymi w terapii ludzi i zwierząt.

Oprócz antybiotyków biologicznie i komercyjnie ważnych, będących pozakomórkowymi metabolitami wtórnymi, promieniowce wytwarzają także czynniki drobnocząsteczkowe, zlokalizowane wewnątrz i/lub na powierzchni komórek. Bakteriologiczne lub mikolityczne metabolity pierwotne mogą być używane do klarowania piwa i wina, lub służyć jako nietoksyczne konserwanty żywności; w biochemii (np. w syntezie) znalazły zastosowanie aktywne biologicznie oligopeptydy (44). Metabolity pierwotne o rozmaitej strukturze i równie zróżnicowanym spektrum, spełniają także funkcje życiowe ważne dla samej komórki. Promieniowce są obfitym źródłem tych związków, zwłaszcza enzymów uczestniczących w wielu procesach biosyntezy i metabolicznych i biotechnologicznych. Są to np. peptydazy i lipazy wykorzystywane w przemyśle mleczarskim do produkcji serów, proteazy używane w garbarstwie i jako dodatek do detergentów, glikozydazy (amylaza, celulaza, ksyalaza, chitynaza) eksploatowane w procesach degeneracyjnych biomasy roślinnej, izomerazy glukozy, niezbędne w otrzymywaniu syropów owocowych oraz mnóstwo innych enzymów (34,44,45). Niekiedy są one nawet bardziej wartościowe, pod względem wysokiej stabilności i swoistości, aniżeli te, które izoluje się powszechnie z innych bakterii czy grzybów.

Wysoko specyficzne enzymy promieniowców znalazły także zastosowanie w biologii molekularnej, np. w analizie strukturalnej kompleksów glikopeptydowych, polisacharydowych i białkowych. Szczególnie ważne jest otrzymywanie nowych restrykcyjnych endonukleaz do badań genetycznych (44,46). Duże zainteresowanie wzbudziła również immobilizacja komórek i preparatów, w tym enzymów promieniowców, wykorzystywanych w testach laboratoryjnych (8,44).

Niektóre drobnocząsteczkowe związki (w tym strukturalne) zlokalizowane wewnątrz i/lub na powierzchni komórek promieniowców mają charakter immunomodulatorów i działają na układ odpornościowy organizmów wyższych (w tym na produkcję cytokin), pobudzają lub supresyjnie (47,48). Niestety większość z nich nie znajduje jeszcze zastosowania w rutynowym postępowaniu klinicznym. Stanowią jednak cenny materiał dla niektórych najnowszych kierunków farmakologii, np. projektowania syntetycznych szczepionek, potencjalnej immunomodulacji w chorobach nowotworowych (immunostymulacja), w transplantacji tkanek i narządów (immunosupresja) oraz w leczeniu defektów immunologicznych leżących u podstaw autoagresji. Przykładem tego może być dipeptyd – bestatyna – wyizolowana z komórek *Streptomyces olicerticuli* i testowana klinicznie jako immunostymulator, w celu przeciwdziałania immunosupresji w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Aktywuje ona makrofagi, stymuluje produkcję interleukiny (IL) – 1 oraz IL-2, zwiększa aktywność lityczną komórek NK (*natural killers*) i limfocytów Tc (cytotoksycznych), wykazując tym samym działanie przeciwrakowe.

Wśród czynników o silnych właściwościach immunostymulacyjnych zwracają uwagę lipidy ściany komórkowej *Mycobacterium* (49). Są to diestry trehalozy, w konfiguracji D-stereoizomerów, w połączeniu z kwasami mikolowymi (TDM). Wzmacniają one system odpornościowy pełniąc rolę adiuwantów i podnosząc niespecy-

ficzną odporność ustroju na bakterie i wirusy. Zauważono jednak, że wysokie dawki TDM mogą powodować objawy uboczne, prowadząc do znacznego wyniszczenia ustroju jakim jest kacheksja (charłactwo). Korzystniejsze efekty obserwuje się w połączeniu tego związku z innym immunostymulatorem, tj. monofosforolipidem A (MPLA). Synergistyczne działanie TDM-MPLA wykazuje szerokie spektrum aktywności: zwiększa odporność na zakażenia bakteryjne i pasożytnicze, aktywuje makrofagi, stymuluje produkcję IFN, IL-1, czynnika martwicy nowotworów (TNF) oraz czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF). Wykazano, że doguzowe lub dożylnie podanie TDM-MPLA wpływało u zwierząt na regresję guzów nowotworowych.

Interesującym czynnikiem o właściwościach immunostymulujących jest również trimikolan trehalozy (TTM) (50) będący strukturalnym składnikiem ściany komórkowej bakterii z rodzaju *Gordonia*. Jest on estrem cukru i kwasu mikołowego o krótszym łańcuchu alifatycznym aniżeli kwasy mikołowe *sensu stricto*, występujące w szczepach *Mycobacterium*. Czynniki ten izolowany z komórek *G. aurantiaca* podany myszom dożylnie lub dootrzewnowo, wywołuje odpowiedź komórkową i humoralną, stymulując produkcję limfocytów Tc, komórek NK i przeciwciał; może też zwiększać aktywność lityczną makrofagów wobec komórek nowotworowych. Istotne jest, że TTM w przeciwieństwie do TDM, nie wywołuje kacheksji.

Tak zatem metabolity wtórne jak i pierwotne (niskomolekularne), a także strukturalne składniki promieniowców, są wciąż niezwykle ważnym obiektem badawczym. Jest to tym bardziej istotne, że obecne możliwości manipulacji genowych, związanych z syntezą ważnych metabolitów bakteryjnych, pozwalają na przenoszenie odpowiednich genów z jednej grupy mikroorganizmów do drugiej. W pierwszych doniesieniach, dotyczących przekazywania roślinom mikrobiologicznych genów oporności na antybiotyki i herbicydy – a także ich ekspresji – ukazano znaczenie biologii molekularnej w kontroli i sterowaniu procesów syntetyczno-metabolicznych i biotechnologicznych. Przykładem tego było wprowadzenie genów promieniowców, produkujących antybiotyki do płodów rolnych, w celu ich naturalnej ochrony przed chorobami (51).

Szczególne aktywność biologiczna promieniowców znajduje potwierdzenie nie tylko w bogactwie efektów praktycznych, ale i poznawczych, które ze zrozumiałych względów, wymagają oddzielnego omówienia. Należy jednak nadmienić, że drobnoustroje te stanowią, same w sobie, interesujący obiekt badawczy i źródło precyzyjnych metod molekularnych o podstawowym znaczeniu dla biotechnologii. Warto dodać, że najczęstszym modelem wykorzystywanym w rozmaitych manipulacjach genowych, jest *Streptomyces coelicolor* (z wieloma mutantami), rzadziej *S. lividans* (o podobnym genomie) lub *S. griseus*, (sporujący nie tylko na podłożach stałych, lecz także płynnych) i niektóre inne gatunki (34,52,53).

8. Podsumowanie

Zainteresowanie promieniowcami wynika z ich dużej różnorodności, szerokiej aktywności biologicznej, nieustającego związku ze środowiskiem i potrzebami człowieka. Drobnoustroje te mają w przyrodzie znaczenie zarówno szkodliwe jak i pożyteczne.

Straty społeczno-ekonomiczne, dotyczące populacji ludzkiej, zwierzęcej i roślinnej, wynikają z właściwości chorobotwórczych tych bakterii. Zakażenia bądź alergie, które powodują, aczkolwiek poważne, nie są tak inwazyjne, ani groźne, jak wywoływane przez inne, bezwzględne patogeny bakterii, czy wirusów. Choroby te są częściej przewlekłe niż ostre, mają charakter oportunistyczny i na ogół nieswoiste objawy kliniczne, co ogromnie utrudnia ich rozpoznanie. Od dawna istnieje potrzeba (nawet konieczność) upowszechniania referencyjnych metod diagnostycznych, warunkujących prawidłową identyfikację czynnika etiologicznego aktywności, a także rejestrację klinicznych przypadków tych chorób i ocenę częstości ich występowania.

Szkody wywoływane przez promieniowce nie ograniczają się tylko do fauny, dotyczą również flory. Niektóre z tych organizmów są fitopatogenami i stanowią w rolnictwie poważny problem ekonomiczny. Mogą być również przyczyną zanieczyszczenia środowiska (gleba, akwenty, farmy hodowlane) i pomieszczeń, zwłaszcza klimatyzowanych (szpitale, szklarnie, zaplecze gospodarcze, hale przemysłowe, itp.).

Ogólne straty w przyrodzie, spowodowane przez promieniowce, są jednak o wiele mniejsze niż ich ogromna rola ekologiczna w ścisłym związku z biocenozą i znaczenie w przemyśle oraz biotechnologii.

Bakterie te przynoszą istotne korzyści poznawcze i praktyczne w wielu ekosystemach i dziedzinach nauk przyrodniczych. Znane są, przede wszystkim, z szerokiej aktywności w glebie i z udziału w rozmaitych procesach biologicznych takich jak: biodegradacja i biodeterioracja przywracająca obieg materii organicznej; hamowanie bądź stymulacja wzrostu innych mikroorganizmów i roślin o dużym znaczeniu dla nadzoru i równowagi w ekologicznych niszach rolnictwa i leśnictwa; udział w aktywności przysposabiającej niektóre gatunki roślin do wiązania azotu atmosferycznego i rekultywacji nieużytków oraz mnóstwo innych oddziaływań ekologicznych.

Nieocenione znaczenie mają producenci ważnych biologicznie i przemysłowo, metabolitów (nisko- i wysokocząsteczkowych), zwłaszcza inhibitorów enzymatycznych i antybiotyków, których najbogatszym źródłem są szczepy *Streptomyces*. Dzięki temu nastąpił rozwój kontrolowanej antybiotykoterapii, skutecznej w opanowaniu wielu nieuleczalnych do niedawna chorób, a także postęp w transformacji czynników mało aktywnych w związku o pożądanym działaniu biologicznym. Jest to tym bardziej istotne, że obecne możliwości manipulacji genowych, których modelowym obiektem są promieniowce, przyczyniły się do dynamicznego rozwoju nowoczesnych technik biotechnologii, i nie tylko. Efekty szerokiej aktywności tych drobnoustrojów

ustrojów mają związek z wieloma dyscyplinami nauk przyrodniczych, wpływając tym samym na ich wielokierunkowy rozwój.

Autorki pracy dziękują mgr. I. Kaszenowi za wykonanie zdjęć. Praca została częściowo sfinansowana z grantu KBN 4PO5A 073 19.

Literatura

1. Lechevalier M. P., (1981), *Actinomycetes*, Zbl. Bakt. Suppl. 11, Ed. Schaal K. P., Pulverer G., 159-166, Gustaw Fisher Verlag, Stuttgart, New York.
2. Mordarska H., (1992), Post. Hig. Med. Dośw., 46, 257-274.
3. Stackebrandt E., Rainey F. A., Ward-Rainey N. L., (1997), Int. J. Syst. Bacteriol., 47, 479-491.
4. Mordarska H., Szponar B., Paściak M., Gamian A., (1999), Medycyna Mikrobiologia, 2, (19), 3-10.
5. Schaal K. P., Beaman B. L., (1984), *The biology of the Actinomycetes*, Eds. Goodfellow M., Mordarski M., Williams S. T., 8, 389-424, Academic Press, London.
6. Funke G., von Graevenitz A., Clarridge III J. E., Bernard K. A., (1997), Clin. Microbiol. Rev., 10, 125-159.
7. McNeil M. M., Brown J. M., (1994), Clin. Microbiol. Rev., 7, 357-417.
8. Lechevalier M. P., (1988), *Actinomycetes in biotechnology*, Eds. Goodfellow M., Williams S. T., Mordarski M., 8, 327-358, Academic Press, London.
9. Slack J. M., Gerencser M. A., (1975), *Actinomyces, filamentous bacteria – biology and pathogenicity*, Burgess Publishing Company, Minneapolis. 11, 89-110.
10. Donkersloot J. A., Cisar J. O., Wax M. E., Harr R. J., Chassy B. M., (1985), J. Bacteriol., 162, 1075-1078.
11. Thoen C. O., Mills K., Hopkins M. P., (1980), Am. J. Vet. Res., 41, 833-835.
12. Minnikin D. E., Alshamaony L., Goodfellow M., (1975), J. Gen. Microbiol., 88, 200-204.
13. Hidri N., Farina C., Mordarska H., Szponar B., Paściak M., Grzegorzewicz A., Gamian A., Boiron P., (2000), Mikrobiologia Medycyna, 3/4, 10-17.
14. Gupta R., Pancholi V., Vinayak V. K., Khuller G. K., (1985), J. Med. Microbiol., 20, 263-274.
15. Beaman B. L., Sugar A. M., (1983), J. Hyg., 91, 393-419.
16. Stevens D. A., (1983), J. Hyg., 91, 377-384.
17. Beaman B. L., Beaman L. V., (2000), *Subcellular Biochemistry V. 33: Bacterial invasion into eucaryotic cells*, Eds. Oelschlaeger T. A., Hacker J., 167-197, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York.
18. Hidri N., Farina C., Mordarska H., Szponar B., Paściak M., Grzegorzewicz A., Gamian A., Boiron P., (2001), Pneumonol. Alergol. Pol., 69, 11-12, 667-676.
19. Szponar B., Mordarska H., (1997), Post. Mikrobiol., 36, 353-368.
20. Lacey J., (1988), *Actinomycetes in biotechnology*, Eds. Goodfellow M., Williams S. T., Mordarski M., 9, 359-432, Academic Press, London.
21. Mordarska H., Gamian A., Ekiel I., (1992), The Actinomycetes, 3, 31-36.
22. Blanchette R. A., Sutherland J. B., Crawford D. L., (1981), Can. J. Bot., 59, 1-7.
23. Zentkeler E., (2001), Biotechnologia, 4 (55), 87-99.
24. Swensen S., (1996), Am. J. Bot., 83, 1503-1512.
25. Lechevalier M. P., (1983), Can. J. Bot., 61, 2964-2967.
26. Lechevalier M. P., Horriere F., Lechevalier H., (1982), Developments in Industrial Microbiology, 23, 51-60.
27. Lechevalier M. P., Baker D., Horriere F., (1983), Can. J. Bot., 61, 2826-2833.
28. Lechevalier M. P., (1994), Int. J. Syst. Bacteriol., 44, 1-8.
29. Kundu P. K., Nandi B., (1985), Plant and Soil, 33, 357-362.

30. Strzelczyk E., Pokojska-Burdziej A., (1984), *Plant and Soil*, 81, 185-194.
31. Strzelczyk E., Leniarska V., (1985), *Plant and Soil*, 86, 387-394.
32. Sutherland E. D., Lockwood J. L., (1984), *Can. J. Plant Pathol.*, 6, 139-145.
33. Filonow A. B., Lockwood J. L., (1985), *Plant Disease*, 69, 1033-1036.
34. Piret J. M., Demain A. L., (1988), *Actinomycetes in biotechnology*, Eds. Goodfellow M., Williams S. T., Mordarski M., 11, 461-482, Academic Press, London.
35. Wolska-Mitaszko B., (2001), *Biotechnologia*, 2 (53), 36-53.
36. Espuny M., Egido S., Mercade M., Manresa R., (1995), *Toxicol. Environm. Chem.*, 48, 83-88.
37. Crawford D. L., (1988), *Actinomycetes in biotechnology*, Eds. Goodfellow M., Williams S. T., Mordarski M., 10, 433-459, Academic Press, London.
38. Okami Y., Hotta K., (1988), *Actinomycetes in biotechnology*, Eds. Goodfellow M., Williams S. T., Mordarski M., 2, 33-68, Academic Press, London.
39. Korzybski T., Kowszyk-Gindifer Z., Kuryłowicz W., (1977), *Antybiotyki pochodzenie, rodzaje i właściwości*, I i II, PZWL, Warszawa.
40. Kuryłowicz W., (1979), *Antybiotyki aktualny stan wiedzy*, 2, 14-61, PZWL, Warszawa.
41. Berdy J., (1986), *Biotechnology Volume*, 4, Eds. Pape H., Rehm H. J., 486-507, VCH, Weinheim, FL.
42. Ando O., Satoka H., Itoi K., Sato A., Nakajima M., Takashashi S., Haruyoma H., (1991), *J. Antibiot.*, 44, 1165-1167.
43. Brown C., Hong-Brown L., Biwasi J., Verkman A., Welch W., (1996), *Cell Stress Chaperones*, 1, 117-125.
44. Peczyńska-Czoch W., Mordarski M., (1988), *Actinomycetes in biotechnology*, Eds. Goodfellow M., Williams S. T., Mordarski M., 6, 219-284, Academic Press, London.
45. Paściak M., Mordarska H., (1999), *Post. Microbiol.*, 38, 245-256.
46. Beyazova M., Lechevalier M. P., (1993), *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 43, 674-682.
47. Umezawa H., (1988), *Actinomycetes in biotechnology*, Eds. Goodfellow M., Williams S. T., Mordarski M., 7, 285-326, Academic Press, London.
48. Romanowski P., Dzierzbicka K., Myśliwski A., Kołodziejczyk A. M., (1991), *Post. Bioch.*, 37, 159-171.
49. Ohtsubo Y., Furukawa M., Imagawa T., Sugimoto N., Ikutoh S., Nakatsugi S., (1991), *Immunology*, 74, 497-503.
50. Lloyd A. M., Barnason A. R., Rogers S. G., Byrne M. C., Fraley R. T., Horsch R. B., (1986), *Science*, 234, 464-466.
51. Hütter R. A., Erckhardt T., (1988), *Actinomycetes in biotechnology*, Eds. Goodfellow M., Williams S. T., Mordarski M., 4, 89-184, Academic Press, London.
52. Kuczek K., Pawlik K., Kotowska M., Mordarski M., (1997), *FEMS Microbiol. Lett.*, 157, 195-200.
53. Zakrzewska-Czerwińska J., Jakimowicz D., Majka J., Messer W., Schrempf H., (2000), *Antonie Van Leeuwenhoek*, 78, 211-221.