

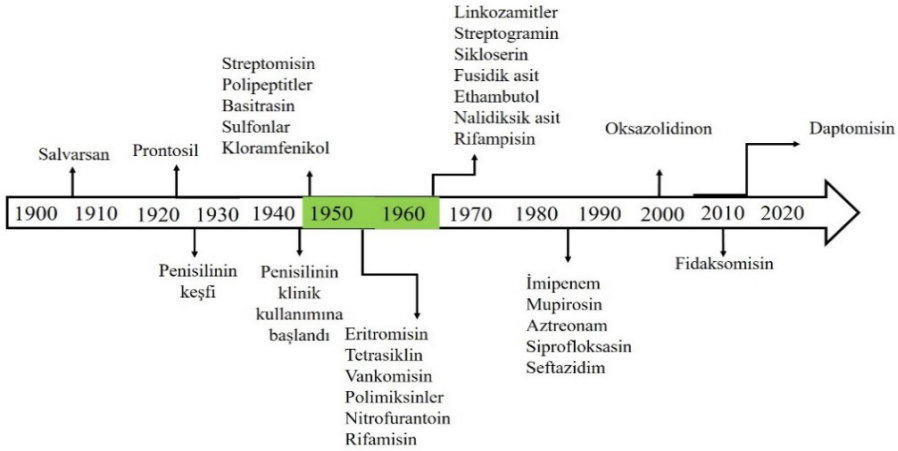
BÖLÜM 6

MAĞARA AKTİNOMİSETLERİ: ANTİBİYOTİKLER ALTIN ÇAĞINA GERİ Mİ DÖNÜYOR?

Enis Fuat TÜFEKÇİ¹

GİRİŞ

Penisilinin 1940'lı yıllarda klinik kullanıma sunulması ile başlayan antibiyotik devri, 1945-1965 yılları arasında altın çağını yaşamıştır (Şekil 1). Bu dönemde bulunan ve tıp dünyasına kazandırılan çok fazla sayıda antibiyotik ile enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerin önüne geçilmiştir. Ancak o dönemden sonra bulunan antibiyotik sayısının kademeli olarak azalması ve buna paralel antibiyotiklere dirençli bakteri kökenlerinin yaygınlaşması antibiyotik direncini küresel bir sağlık sorunu haline getirmiştir. Maalesef bu durumun ortaya çıkmasında antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanılması önemli rol oynamıştır (1-3).



Şekil 1. Antibiyotiklerin kronolojisi (Yeşil renk ile vurgulanmış tarih aralığı antibiyotiklerin altın çağını işaret etmektedir) [Stephens vd. (2)'den uyarlanmıştır].

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kastamonu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., etufekci@kastamonu.edu.tr

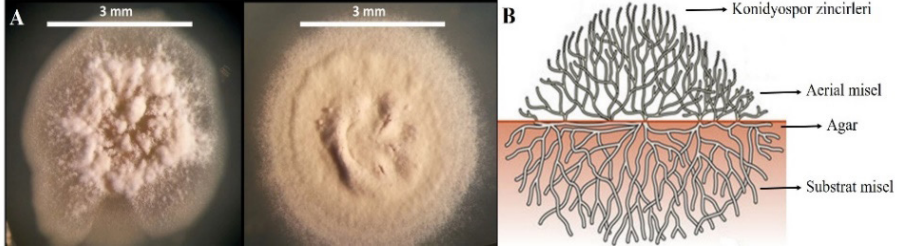
Günümüzde hastane ve toplum kökenli enfeksiyon etkenlerinde sık tespit edilmeye başlanan çoklu ilaç dirençliliği (en az üç antibiyotik sınıfından en az bir antibiyotiğe duyarlılığın kaybolması durumu), hekimin tedavi için uygun antibiyotiği seçme konusunda elini kolunu bağlamaktadır. Bu durum tedavinin başarısızlıkla sonuçlanmasına neden olarak ciddi ekonomik kayıplara ve ölümlerle sonuçlanabilen komplikasyonların ortaya çıkmasına sebebiyet vermektedir (4,5).

The Lancet'te 20 Ocak 2022'de yayınlanan bir raporda (6), 2019'da 4,95 milyon insanın antibiyotiklere dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyon hastalıklarından yaşamını yitirdiği bildirilmiştir. Bu sonuç antibiyotik dirençliliği yüzünden meydana gelen ölümlerin AIDS (864.000 ölüm/yıl) ve sıtmadan (643.000 ölüm/yıl) daha fazla olduğunu göstermektedir. Aynı raporda 2050 yılına gelindiğinde antibiyotiklere dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyon hastalıklarından yılda 10 milyon insanın hayatını kaybedeceği öngörülmüştür.

Bu senaryonun iyileştirilmesinde akılcı antibiyotik kullanım politikasının geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir. Bununla birlikte bilim dünyasının son zamanlarda etkili ve yeni antimikrobiyal ajanların bulunması veya geliştirilmesine yönelik çalışmalarını yoğunlaştırdığı görülmektedir. Bu çalışmalardan bazılarını ise mağara gibi ekstrem habitatlardan izole edilen aktinomisetler oluşturmaktadır. Öyle ki antibiyotiklerin üçte ikisinin başta *Streptomyces* spp. olmak üzere çeşitli aktinomiset grubu bakterilerinden orjin aldığı göz önüne alındığında söz konusu ekstrem habitatlardan yeni aktinomiset türlerinin izolasyonu, yeni antibiyotiklerin bulunmasına yönelik stratejik bir yöntem olarak kabul edilmektedir (7,8).

AKTİNOMİSETLER

Aktinomiset, *Actinobacteria* şubesi *Actinomycetales* takımında bulunan bakterilere verilen genel bir isimdir. İsmi kökenini bakterilerin morfolojik görüntülerine hitaben Yunanca aktis "ışın" ve mukētes "fungus" kelimelerinden almıştır. Bu bakteriler, küfler gibi filamentli miseller oluştururlar ve ortama kolaylıkla yayılabilen sporlar üretirler (9). Katı besiyerinde substrat ve aerial (hava) miselleri olmak üzere iki tip misel üretirler (Şekil 2) (10). Gram reaksiyonları pozitif olup mikroskopik olarak genelde filamentöz bir morfoloji sergilerler. Genetik materyalleri ise yüksek G+C içeriğine sahiptir.



Şekil 2. Aktinomiset kolonilerinin temsili görüntüsü (A) [Sottorf vd. (11)'den alınmıştır]. Substrat ve aerial misellerinin şematik görüntüsü (B) [Li vd. (10)'den uyarlanmıştır].

Aktinomiset grubunda 14 alt takım, 40 aile ve yüzlerce tür bulunmaktadır (12). Bu grubun üyeleri başta toprak olmak üzere sucul ve karasal ortamlarda yoğun olarak bulunur (13,14). *Mycobacteriaceae*, *Actinomycetaceae* ve *Nocardiaceae* aileleri tıbbi öneme sahip patojen türleri içermektedir. *Streptomycetaceae* ailesinde bulunan *Streptomyces* türleri ise ekolojik dengenin korunması üzerine oynadığı elzem rol ve sekonder metabolizmaları sonucu ürettikleri faydalı biyoaktif bileşikler ile ön plana çıkmaktadır (15). Bu faydalı biyoaktif bileşiklerin başında kuşkusuz antibiyotikler gelmektedir. Çeşitli *Streptomyces* türleri ve diğer aktinomisetler tarafından tıp dünyasına kazandırılan antibiyotiklerin listesi Tablo 1'de özetlenmiştir (1,16).

Tablo 1. Aktinomisetler tarafından klinik kullanıma sunulan antibiyotikler

Antibiyotik	Etki Mekanizması	Aktinomiset Türü
Streptomisin	Protein sentezi (30S alt ünite) inhibitörü	<i>Streptomyces griseus</i>
Kanamisin	Protein sentezi (30S alt ünite) inhibitörü	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>
Tetrasiklin	Protein sentezi (30S alt ünite) inhibitörü	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
Kloramfenikol	Protein Sentezi (50S alt ünite) inhibitörü	<i>Streptomyces venezuelea</i>
Neomisin	Protein sentezi (30S alt ünite) inhibitörü	<i>Streptomyces fradie</i>
Eritromisin	Protein Sentezi (50S alt ünite) inhibitörü	<i>Saccharopolyspora erythraea</i>
Viomisin	Protein Sentezi (30S ve 50S alt ünite) inhibitörü	<i>Streptomyces puniceus</i>
Novobiosin	Nükleik asit sentez inhibitörü	<i>Streptomyces niveus</i>
Vankomisin	Hücre duvarı sentez inhibitörü	<i>Amycolatopsis orientalis</i>

Tablo 1. Aktinomisetler tarafından klinik kullanıma sunulan antibiyotikler

Klindamisin*	Protein Sentezi (50S alt ünite) inhibitörü	<i>Streptomyces lincolnensis</i>
Rifamisin*	Nükleik asit sentez inhibitörü	<i>Amycolatopsis rifamycinica</i>
Gentamisin	Protein sentezi (30S alt ünite) inhibitörü	<i>Micromonospora purpurea</i>
Pristinamisin	Protein Sentezi (50S alt ünite) inhibitörü	<i>Streptomyces pristinaespiralis</i>
Fosfomisin	Hücre duvarı sentez inhibitörü	<i>Streptomyces fradiae</i>
Meropenem**	Hücre duvarı sentez inhibitörü	<i>Streptomyces cattleya</i>
Daptomisin	Hücre zarı üzerine etkili	<i>Streptomyces roseosporus</i>
Fidaksomisin	Nükleik asit sentez inhibitörü	<i>Dactylosporangium aurantiacum</i> subsp. <i>hamdenesis</i>

* Yarı-sentetik, **Tienamisin temelli sentetik molekül

MAĞARA AKTİNOMİSETLERİNİN ANTİMİKROBİYAL ETKİNLİĞİ

Mağaralar düşük sıcaklık değerlerine ve yüksek nem oranına sahip, karanlık ve organik madde açısından fakir habitatlardır. Bu tarz özelleşmiş ortamlarda mikroorganizmalar çoğunluğu rekabet amaçlı çeşitli biyomoleküller (antibiyotikler, enzim, enzim inhibitörü vs.) üretebilmektedir. Bundan dolayı özellikle insan ziyaretine kapalı ve daha önce mikrobiyotası araştırılmamış mağaralar, yeni mikroorganizmaların ve biyoaktif metabolitlerin keşfi için önemli kaynaklar olarak kabul edilmektedir (17,18).

Son zamanlarda çeşitli mağaralardan mikroorganizma izolasyonu ve onların biyoaktif madde üretme kapasiteleri üzerine çalışmaların yoğunlaştığı görülmektedir. Söz konusu çalışmalar aktinomisetlerin mağara florasının dominant üyeleri olduğunu ve mağaraların yeni aktinomiset türlerinin izolasyonu için büyük bir potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda izole edilen mağara aktinomisetlerinin antimikrobiyal etkinliği herhangi bir direnç fenotipi sergilemeyen çeşitli referans Gram-pozitif (*Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus hirae*, *Listeria monocytogenes*, *Listeria innocua*, *Micrococcus luteus*, *Mycobacterium smegmatis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* vb.) ve Gram-negatif bakteri suşları (*Chromobacterium violaceum*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Salmonella Typhimurium* vb.) ile maya (*Candida albicans* vb.) suşuna; MRSA (metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*), VRE (Vankomisin dirençli *Enterococcus* spp.) ve GSBL (Genişletilmiş

spektrumlu beta-laktamaz) gibi özel direnç fenotipine sahip suşlara ve/veya çoklu ilaç dirençliliğine (ÇİD) sahip klinik suşlara karşı konvansiyonel yöntemlerle araştırılmıştır. Yöntem olarak ise sıklıkla çapraz-çizgi (cross-streak agar) yöntemi gibi antagonizmaya dayalı bir yöntemin ve/veya disk difüzyon, agar-kuyucuk difüzyon ya da sıvı dilüsyon testlerinin tercih edildiği görülmektedir. Ayrıca bu çalışmaların bazılarında antimikrobiyal etkinliğe sahip izolatlardan yeni ve umut vadeden biyoaktif bileşikler saflaştırılarak yapıları açıklanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Antimikrobiyal aktiviteye sahip mağara aktinomisetlerinden saflaştırılan biyoaktif bileşikler ve kaynakları

Mağara	Aktinomiset	Bileşik	Test Mikroorganizması	Referans
The Grotta dei Cervi (İtalya)	<i>Streptomyces tendae</i> HKI 0179	Cervimycin A-D	<i>B. subtilis</i> , MSSA, MRSA, VRE	19
Miroč (Srbistan)	<i>Streptomyces</i> spp. JS520	Undecylprodigiosin	<i>M. luteus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>C. albicans</i>	20
Chongqing (Çin)	<i>Streptomyces</i> spp. CC8-201	Xiakemycin A	MSSA, MRSA, MSSE, MRSE, VSE, VRE	21
Bolshaya Oreshnaya (Rusya)	<i>Streptomyces</i> spp. IB 2014/I/78-8	Chaxalactin B	<i>E. coli</i> , <i>P. putida</i> , <i>C. albicans</i>	22
The Iron Curtain Cave (Kanada)	<i>Streptomyces</i> spp. ICC1 ve <i>Streptomyces</i> spp. ICC4	2,5-dimethoksiflavon ve nordentatin	<i>E. coli</i> (ÇİD)	23

MSSA: Metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*, MRSA: Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, MSSE: Metisilin duyarlı *Staphylococcus epidermidis*, MRSE: Metisilin dirençli *Staphylococcus epidermidis*, VSE: Vankomisin duyarlı *Enterococcus* spp., VRE: Vankomisin dirençli *Enterococcus* spp., ÇİD: Çoklu ilaç dirençli

Bazı çalışmalarda ise mağara aktinomisetlerinin antimikrobiyal etkinliği sadece tarama testleri ile sınırlı kalmış ve biyoaktif madde analizi yapılmamıştır. Yine de bu çalışmalar mağara aktinomisetlerinin yeni biyoaktif bileşiklerin elde edilmesinde yüksek potansiyele sahip olduğunu destekleyen kanıtlar sunduğundan önem arz etmektedir.

Yücel ve Yamaç'ın (24) gerçekleştirdiği bir çalışmada Türkiye'nin batısındaki 19 farklı karstik mağaradan 290 aktinomiset izolatı elde edilmiş ve bu izolatlardan 180'i (%62) test edilen referans mikroorganizmalarından en az birine karşı antimikrobiyal aktivite sergilemiştir. Araştırmacılar, *Streptomyces* spp. 1492 kodlu

bir izolattan hazırlanan kültür ekstraktının MRSA, VRE ve ÇİD-*A.baumannii* suşlarına karşı standart antibiyotik olarak kullanılan streptomisinden daha düşük konsantrasyonda minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) ve minimal bakterisidal konsantrasyon (MBK) değerine sahip olduğunu bulmuşlardır.

Kotumsar mağarası (Hindistan) üzerine gerçekleştirilen bir çalışmada ise çeşitli örneklerden izole edilen yedi *Streptomyces* spp. izolatının antibakteriyel etkinliği referans *S. aureus*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* suşlarına karşı test edilmiş, sonuç olarak *S. aureus*'a karşı beş, *P. aeruginosa*'ya karşı altı, *E. coli*'ye karşı ise tüm *Streptomyces* spp. izolatlarının antimikrobiyal aktivite sergilediği rapor edilmiştir (25).

Cheeptham vd. (26), Helmcken şelalesi mağarasından (Kanada) izole edilen 400 izolatın antimikrobiyal etkinliğini araştırmış ve sonuç olarak izolatların %1'inin GSBL üreten *E. coli*, %2'sinin MRSA, %2,3'ünün ÇİD-*A. baumannii*, %6,3'ünün *P. aeruginosa*, %7,5'inin *C. albicans*, %9,3'ünün *M. smegmatis*, %10,3'ünün *M. luteus* ve %26,5'inin *K. pneumoniae* suşlarına karşı antimikrobiyal aktivite sergilediğini bildirmişlerdir. Özellikle dirençli bakterilere karşı antimikrobiyal etkinliğin saptanmış olması, mağara izolatlarının etkili ve yeni antibiyotiklerin kaynağı olma konusunda önemli potansiyele sahip olduğunu düşündürmüştür. İlave olarak potent antimikrobiyal aktiviteye sahip izolatlar arasından randomize olarak seçilen 82 izolatın %79,3'ünün çeşitli *Streptomyces* türleri ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur.

Maciejewska vd. (27) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada Belçika'daki "Grotte des Collemboles" kireçtaşı mağarasından izole edilen *Streptomyces* üyelerinin çeşitli Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler ile mantarlara karşı antimikrobiyal aktivite sergileme oranı sırasıyla %94, %71 ve %94 olarak bildirilmiştir. Aynı mağaradan gerçekleştirilen ve aynı test mikroorganizmalarının kullanıldığı başka bir çalışmada ise izole edilen *Agromyces*, *Amycolatopsis*, *Kocuria*, *Micrococcus*, *Micromonospora*, *Nocardia*, *Rhodococcus* ve *Streptomyces* üyelerinin %87'sinin Gram-pozitif, %59'unun ise Gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivite sergilediği rapor edilmiştir (28).

Kuzey Atlantik Okyanusu'nun Makaronezya bölgesindeki Azor adalarında bulunan volkanik mağaralardan izole edilmiş 148 aktinomisetten %18,1'nin *S. Typhimurium*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *L. monocytogenes*, *L. innocua* ve *S. aureus* suşlarından en az birine karşı antibakteriyel aktivite sergilediği rapor edilmiştir. İlave olarak antibakteriyel aktiviteye sahip izolatların *Streptomyces* ve *Arthrobacter* türleri ile homoloji gösterdikleri bildirilmiştir (29).

Chaaba mağarasında (Cezayir) gerçekleştirilen bir çalışmada ise izole edilen 47 aktinomisetten %61,7'sinin *S. aureus*, %57,5'inin *M. luteus*, %36,2'sinin *B. subtilis*, %29,8'inin *L. monocytogenes*, %21,3'ünün *E. coli* ve %8,5'inin *K. pneumoniae* suşlarına karşı antimikrobiyal etkinliğe sahip olduğu rapor edilmiştir (30).

Shuanghe mağarasından (Guizhou, Çin) izole edilen 45 aktinomisetin antimikrobiyal etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada 16 izolataın test edilen mikroorganizmalardan en az birine karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında *Actinoplanes friuliensis* ile yakın ilişkide bulunan bir izolataın *S. aureus*, *Streptomyces badius* ile yakın ilişkide bulunan bir izolataın ise *E. coli*'ye karşı potent antimikrobiyal aktivitesi gözlenmiştir (31).

Hampoeil mağarasından (İran) izole edilen ve *Streptomyces*, *Micromonospora*, *Micrococcus*, *Kocuria* ve *Corynebacterium* cinslerine ait olduğu tespit edilen 76 aktinomisetten %25,3'ünün en az bir test mikroorganizmasına karşı antimikrobiyal aktivite sergilediği ifade edilmiştir (32).

İzmit'in (Türkiye) Aksığın köyünde bulunan Parsık mağarasından izole edilen 129 izolataın antimikrobiyal aktivitesi, aralarında MRSA ve VRE gibi dirençli bakterileri de barındıran 10 farklı referans mikroorganizmaya karşı test edilmiş ve altısı aktinomiset olmak üzere toplam 10 mağara izolataının değişen oranlarda antimikrobiyal aktivite sergilediği rapor edilmiştir. En yüksek antimikrobiyal aktivite ise bir maya türü olan *C. albicans*'a karşı gözlenmiştir (33).

Scărișoara mağarasının (Romanya) 13.000 yıllık buz çekirdeğinden izole edilen ve çoğunluğunu aktinomisetlerin oluşturduğu bakterilerin antimikrobiyal aktivitesi *S. aureus* ve *E. coli* gibi referans bakteri suşlarına ve birtakım klinik izolatlara karşı araştırılmıştır. Tüm izolataın referans *S. aureus*, klinik MRSA ve *P. aeruginosa* suşlarına karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (34).

SONUÇ

Yapılan çalışmalar mağaraların antimikrobiyal etkinliğe sahip yeni aktinomiset türlerinin izolasyonu için potansiyel bir kaynak olduğunu göstermektedir. Bu izolatlardan elde edilecek biyoaktif bileşiklerden yeni ve etkili antimikrobiyal maddelerin geliştirilmesi ve antibiyotik devrinin yeniden altın çağını yaşaması mümkün gözükmektedir. Ancak bugün yeni ve etkili bir antibiyotik bulunsa dahi antibiyotiklerin bakteri popülasyonları üzerine oluşturacağı selektif baskıdan ötürü gün sonunda o antibiyotiğe dirençli yeni kökenlerin ortaya çıkacağı unutulmamalıdır. Luis Pasteur'un dediği gibi "Son sözü söyleyen her zaman mikroplar olacaktır." Ancak antibiyotikleri doğru zaman ve dozda kullandığımız sürece bunu ertelemek de bizlerin elinde olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 2019;51: 72–80. doi:10.1016/j.mib.2019.10.008
2. Stephens LJ, Werrett MV, Sedgwick AC, et al. Antimicrobial innovation: a current update and perspective on the antibiotic drug development pipeline. *Future Medicinal Chemistry*, 2020;12(22): 2035–2065. doi:10.4155/fmc-2020-0225
3. Pancu DF, Scurtu A, Macasoı IG, et al. Antibiotics: conventional therapy and natural compounds with antibacterial activity-a pharmaco-toxicological screening. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 2021;10(4): 401. doi:10.3390/antibiotics10040401
4. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 2012;18(3): 268–281. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
5. WHO. *Antibiotic resistance 2020*. (2.02.2023 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> adresinden ulaşılmıştır).
6. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet (London, England)*, 2022;399(10325): 629–655. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0
7. Takahashi Y, Nakashima T. Actinomycetes, an inexhaustible source of naturally occurring antibiotics. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 2018;7(2): 45. doi:10.3390/antibiotics7020045
8. Donald L, Pipite A, Subramani R, et al. *Streptomyces*: still the biggest producer of new natural secondary metabolites, a current perspective. *Microbiology Research*, 2022;13(3): 418-465. doi:10.3390/microbiolres13030031
9. Prudence SMM, Addington E, Castaño-Espriu L, et al. Advances in actinomycete research: an actinobase review of 2019. *Microbiology (Reading, England)*, 2020;166(8): 683–694. doi:10.1099/mic.0.000944
10. Li Q, Chen X, Jiang Y, et al. Morphological identification of actinobacteria. Dhanasekaran D, Jiang Y (eds.), *Actinobacteria – Basics and Biotechnological Applications* içinde. Rijeka, Hırvatistan: IntechOpen; 2016. doi:10.5772/61461
11. Sottorff I, Wiese J, Lipfert M, et al. Different secondary metabolite profiles of phylogenetically almost identical *Streptomyces griseus* strains originating from geographically remote locations. *Microorganisms*, 2019;7(6): 166. doi:10.3390/microorganisms7060166
12. Digital Atlas of Actinomycetes. *Taxonomical*. (2.02.2023 tarihinde <https://atlas.actino.jp/> adresinden ulaşılmıştır).
13. Devanshi SR, Shah K, Arora S, et al. Actinomycetes as an environmental scrubber. Abdel-Raouf ME, El-Keshawy MH (eds.) *Crude Oil – New Technologies and Recent Approaches* içinde. Rijeka, Hırvatistan: IntechOpen; 2021. doi:10.5772/intechopen.99187
14. Farda B, Djebaili R, Vaccarelli I, et al. Actinomycetes from caves: an overview of their diversity, biotechnological properties, and insights for their use in soil environments. *Microorganisms*, 2022;10(2): 453. doi:10.3390/microorganisms10020453
15. Alam K, Mazumder A, Sikdar S, et al. *Streptomyces*: the biofactory of secondary metabolites. *Frontiers in Microbiology*, 2022;13: 968053. doi:10.3389/fmicb.2022.968053
16. Procópio RE, Silva IR, Martins MK, et al. Antibiotics produced by *Streptomyces*. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2012;16(5): 466–471. doi:10.1016/j.bjid.2012.08.014
17. Rangseekaew P, Pathom-Aree W. Cave actinobacteria as producers of bioactive metabolites. *Frontiers in Microbiology*, 2019;10: 387. doi:10.3389/fmicb.2019.00387
18. Zada S, Sajjad W, Rafiq M, et al. Cave microbes as a potential source of drugs development in the modern era. *Microbial Ecology*, 2022;84(3): 676–687. doi:10.1007/s00248-021-01889-3
19. Herold K, Gollmick FA, Groth I, et al. Cervimycin A-D: a polyketide glycoside complex from a cave bacterium can defeat vancomycin resistance. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 2005;11(19): 5523–5530. doi:10.1002/chem.200500320

20. Stankovic N, Radulovic V, Petkovic M, et al. *Streptomyces* sp. JS520 produces exceptionally high quantities of undecylprodigiosin with antibacterial, antioxidative, and UV-protective properties. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2012;96(5): 1217–1231. doi:10.1007/s00253-012-4237-3
21. Jiang ZK, Guo L, Chen C, et al. Xiakemycin A, a novel pyranonaphthoquinone antibiotic, produced by the *Streptomyces* sp. CC8-201 from the soil of a karst cave. *The Journal of Antibiotics*, 2015;68(12): 771–774. doi:10.1038/ja.2015.70
22. Axenov-Gribanov DV, Voytsekhovskaya IV, Tokovenko BT, et al. Actinobacteria isolated from an underground lake and moonmilk speleothem from the biggest conglomeratic karstic cave in Siberia as sources of novel biologically active compounds. *PLoS One*, 2016;11(2): e0149216. doi:10.1371/journal.pone.0149216
23. Gosse JT, Ghosh S, Sproule A, et al. Whole genome sequencing and metabolomic study of cave *Streptomyces* isolates ICC1 and ICC4. *Frontiers in Microbiology*, 2019;10: 1020. doi:10.3389/fmicb.2019.01020
24. Yücel S, Yamaç M. Selection of *Streptomyces* isolates from Turkish karstic caves against antibiotic resistant microorganisms. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010;23(1): 1–6.
25. Rajput Y, Biswas J, Rai V. Potentiality test in antimicrobial activity and antibiotic sensitivity of subterranean *Streptomyces* strains isolated from Kotumsar cave of India. *International Journal of Biological Chemistry*, 2012;6(2): 53–60. doi:10.3923/ijbc.2012.53.60
26. Cheeptham N, Sadoway T, Rule D, et al. Cure from the cave: volcanic cave actinomycetes and their potential in drug discovery. *International Journal of Speleology*, 2013;42(1): 35–47. doi:10.5038/1827-806X.42.1.5
27. Maciejewska M, Adam D, Martinet L, et al. A phenotypic and genotypic analysis of the antimicrobial potential of cultivable *Streptomyces* isolated from cave moonmilk deposits. *Frontiers in Microbiology*, 2016;7: 1455. doi:10.3389/fmicb.2016.01455
28. Adam D, Maciejewska M, Naômé A, et al. Isolation, characterization, and antibacterial activity of hard-to-culture actinobacteria from cave moonmilk deposits. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 2018;7(2): 28. doi:10.3390/antibiotics7020028
29. Riquelme C, Enes Dapkevicius ML, Miller AZ, et al. Biotechnological potential of actinobacteria from Canadian and Azorean volcanic caves. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2017;101(2): 843–857. doi:10.1007/s00253-016-7932-7
30. Belyagoubi L, Belyagoubi-Benhammou N, Jurada V, et al. Antimicrobial activities of culturable microorganisms (actinomycetes and fungi) isolated from Chaabe cave, Algeria. *International Journal of Speleology*, 2018;47(2): 189–199. doi:10.5038/1827-806X.47.2.2148
31. Long Y, Jiang J, Hu X, et al. Actinobacterial community in Shuanghe cave using culture-dependent and -independent approaches. *World Journal of Microbiology & Biotechnology*, 2019;35(10): 153. doi:10.1007/s11274-019-2713-y
32. Hamed J, Kafshnouchi M, Ranjbaran M. A study on actinobacterial diversity of Hampoel cave and screening of their biological activities. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2019;26(7): 1587–1595. doi:10.1016/j.sjbs.2018.10.010
33. Çandıroğlu B, Dođruöz-Güngör N. The biotechnological potentials of bacteria isolated from Parsık Cave, Turkey. *Johnson Matthey Technology Review*, 2020;64(4): 396–406. doi:10.1595/205651320X15923194903811
34. Paun VI, Lavin P, Chifiriuc MC, et al. First report on antibiotic resistance and antimicrobial activity of bacterial isolates from 13,000-year old cave ice core. *Scientific Reports*, 2021;11(1): 514. doi:10.1038/s41598-020-79754-5