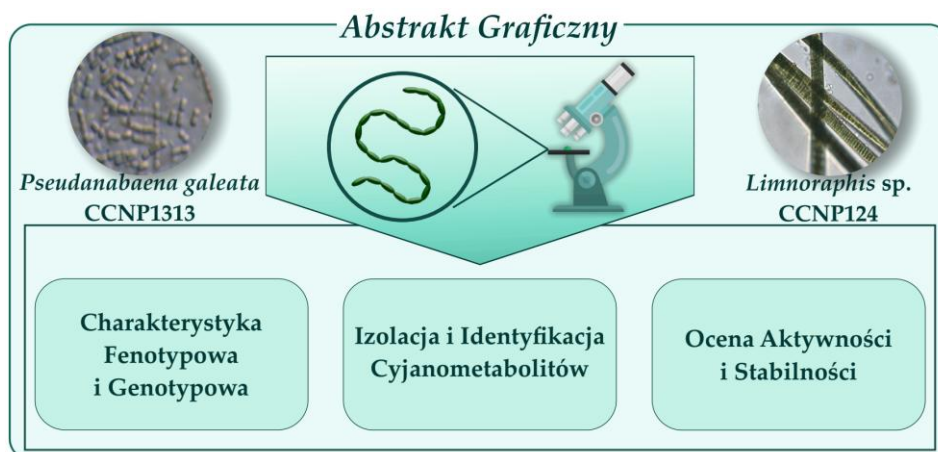


Streszczenie pracy doktorskiej

Wybrane bałtyckie cyjanobakterie jako potencjalne źródło związków biologicznie aktywnych
(ang: „*Selected Baltic cyanobacteria as a potential source of biologically active compounds*”)



Cyjanobakterie, potocznie zwane sinicami, to prokariotyczne organizmy należące do grupy bakterii Gram-ujemnych. Ich ewolucja uważana jest za jedno z najważniejszych wydarzeń w historii Ziemi. Cyjanobakterie, jako najstarsze fotosyntezujące organizmy, odpowiedzialne są za tak zwaną katastrofę tlenową (*Great Oxygenation Event*), która miała miejsce ok 2,4 miliarda lat temu, i wpłynęła na ukształtowanie dzisiejszej atmosfery. Tak długi czas ewolucji pozwolił organizmom tym na wykształcenie szeregu mechanizmów metabolicznej adaptacji umożliwiających im przetrwanie nawet w najmniej sprzyjających warunkach środowiska.

Cyjanobakterie są ważnym elementem fitoplanktonu i mają znaczący wpływ na tak istotne globalne procesy jak produkcja pierwotna czy obieg węgla i azotu. Niestety w społecznym odbiorze wywołują negatywne skojarzenia, głównie ze względu na zdolność tworzenia zakwitów wody oraz produkcję groźnych dla zdrowia i życia toksyn. Jednak mikroorganizmy te, prócz toksyn, syntezują szereg związków cechujących się różnorodną aktywnością biologiczną. Środowiskowa rola cyjanometabolitów jest nadal nie do końca poznana. Natomiast od lat 1980. prowadzone są badania związków izolowanych z cyjanobakterii

występujących w morzach rejonów tropikalnych mających potencjalne farmakologiczne zastosowanie. Uważano, że morza o niskiej bioróżnorodności, takie jak Morze Bałtyckie, mają niewiele w tym względzie do zaoferowania.

Prezentowana rozprawa doktorska poszerza wiedzę na temat dwóch szczepów bałtyckich cyjanobakterii: *Pseudanabaena* cf. *galeata* CCNP1313 oraz *Limnoraphis* sp. CCNP1324. Jak dotąd niewiele było opublikowanych prac na temat cyjanobakterii z rodzaju *Pseudanabaena* oraz *Limnoraphis* w Morzu Bałtyckim. W pracy, po raz pierwszy, przeprowadzono wnikliwą analizę fenotypową (analizy morfologiczne, analizy ultrastruktur, opracowanie profili barwnikowych oraz peptydowych) i genotypową (z zastosowaniem takich sekwencji genetycznych jak: 16S-ITS-23S rDNA, *mcyE*, *rbcLX*) dla szczepu CCNP1313. Uzyskane wyniki badań pozwoliły na jednoznaczne zaklasyfikowanie tego organizmu jako *P. galeata*. Tak szczegółowy opis szczepu, ułatwi klasyfikację i identyfikację przyszłym badaczom zajmującym się różnorodnością przedstawicieli rodzaju *Pseudanabaena*.

Analizy z zastosowaniem chromatografu cieczowego, sprzężonego z tandemowym spektrometrem mas (LC-MS/MS) pozwoliły na zaprezentowanie szczegółowego profilu peptydowego szczepu *Limnoraphis* sp. CCNP1324. W analizowanych próbkach wykryto nowe analogi związków z mało poznanej grupy – aeruginozamidów (AEG). Jak dotąd w grupie tej opisano jedynie trzy analogi (AEG-A, AEG-B oraz AEG-C). U bałtyckiego szczepu *Limnoraphis* sp. CCNP1324 wykryto i zidentyfikowano struktury aż osiemnaście nowych AEG. Dodatkowo w rozprawie po raz pierwszy opisano modyfikację grupy tizaolowej (Tzl), charakterystycznego dla AEG elementu struktury. Wnikliwa analiza szczepu *P. galeata* CCNP1313 z zastosowaniem LC-MS/MS pozwoliła na wykrycie nieznanymi dotąd związków i zaklasyfikowanie ich jako peptydy. Wiedza na temat metabolitów cyjanobakterii z rodzaju *Pseudanabaena* ograniczała się jak dotąd jedynie do informacji o syntezie toksyn (mikrocystyn, anatoksyny-a i saksitoksyn) przez te organizmy. U bałtyckiego szczepu wykryto czterdzieści pięć związków, a dla czternastu z nich opisano struktury chemiczne. Na podstawie analizy widm fragmentacyjnych, nowo zidentyfikowane związki nazwano galeapeptynami (GP) i *Pseudanabaena galeata* peptydami (PG). Związki zidentyfikowane w przedłożonej rozprawie wzbogaciły ogólnodostępną bazę metabolitów cyjanobakterii CyanoMetDB.

W niniejszej rozprawie doktorskiej dokonano oceny aktywności metabolitów syntezowanych przez bałtyckie szczepy względem komórek nowotworowych, wirusów, miRNA,

oraz enzymów ludzkiego cytochromu P450. Oceniono także zdolność cyjanometabolitów do generowania reaktywnych form tlenu (ROS), a także określono stabilność związków podczas ekspozycji na enzymy wątrobowej frakcji S9. W prezentowanych tu badaniach wykazano, iż *Limnoraphis* sp. CCNP1324 syntezuje związki charakteryzujące się silną aktywnością przeciwnowotworową względem gruczolaka piersi (T47D). Niektóre z aeruginozamidów syntezowanych przez ten bałtycki szczep mają zdolność do hamowania działania enzymów ludzkiego cytochromu P450, a także promują generowanie ROS. Wśród metabolitów syntezowanych przez *P. galeata* CCNP1313 znajdują się takie, które są silnie cytotoksyczne względem komórek T47D oraz ludzkich komórek tkanki łącznej (HDF). *P. galeata* CCNP1313 syntezuje również związki o silnym działaniu przeciwwirusowym względem wirusa Zachodniego Nilu, wirusa ostrej niewydolności oddechowej i ludzkiego koronawirusa OC43.

Prezentowana rozprawa doktorska ukazuje bałtyckie cyjanobakterie w nowym świetle. Zostało udowodnione, że organizmy te nie stanowią jedynie zagrożenia dla zdrowia oraz życia ludzi i zwierząt, ale są również źródłem związków, które mogą potencjalnie zostać wykorzystane jako leki przeciwnowotworowe oraz przeciwwirusowe. Bałtycka *Pseudanabaena galeata* CCNP1313 oraz *Limnoraphis* sp. CCNP1324 stanowią ukryte bogactwo Morza Bałtyckiego, a wyniki uzyskane w niniejszej pracy motywują do dalszych badań nad aktywnością tych organizmów.